

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur - Ingénieur

ETUDES CONFORMATIONNELLES DANS LA SÉRIE
DE LA METHYL -10 OXA -1 DÉCALINE

par

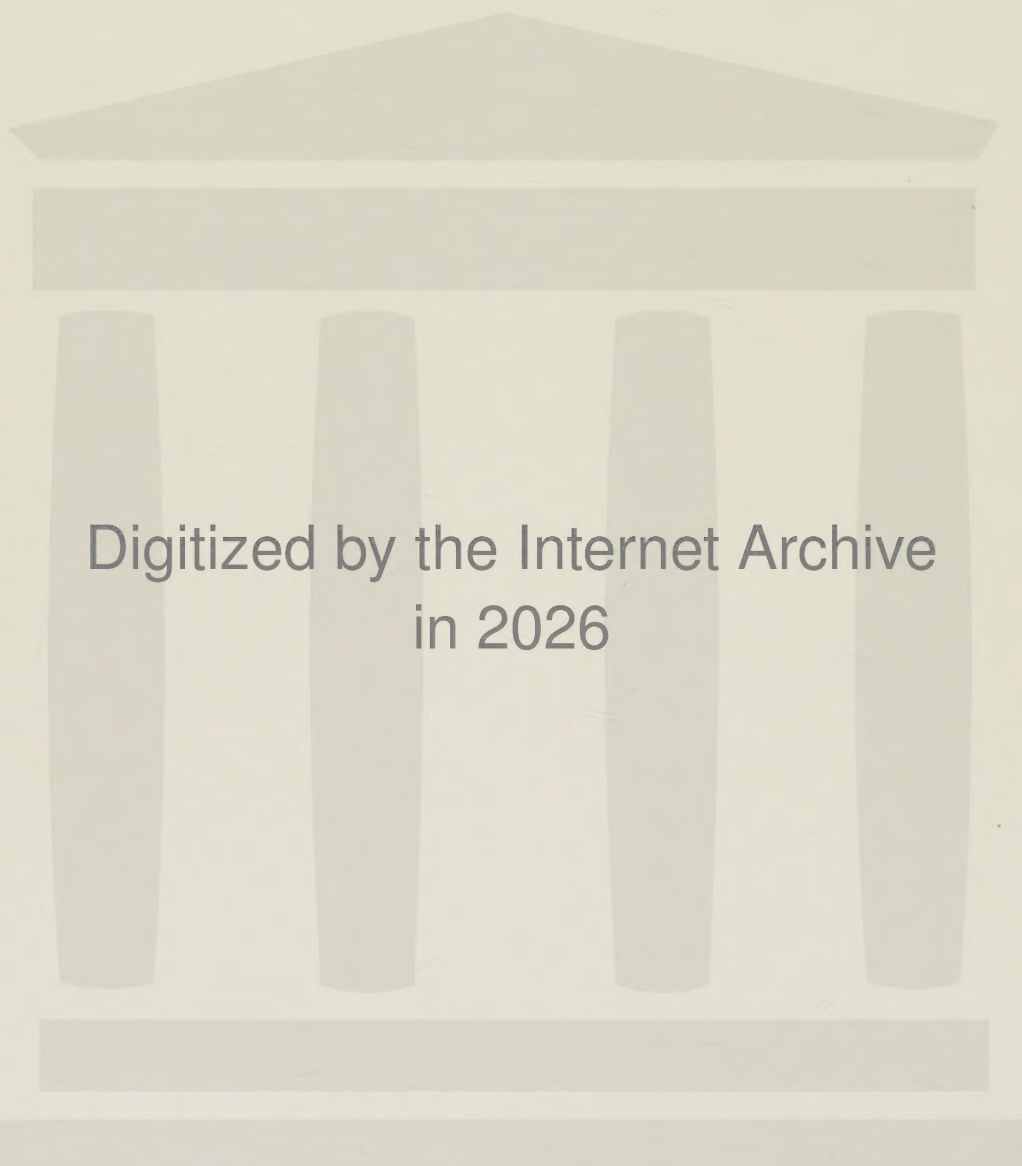
Edmond GUY

Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le Novembre 1968 devant la Commission d'Examen.

Jury :	MM.	M. MOUSSERON,	Président
		G. LAMATY,	Assesseurs
		F. WINTERNITZ,	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555624_0024

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur - Ingénieur

ETUDES CONFORMATIONNELLES DANS LA SÉRIE
DE LA METHYL - 10 OXA - 1 DÉCALINE

par

Edmond GUY

Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le Novembre 1968 devant la Commission d'Examen.

Jury :	MM.	M. MOUSSERON,	Président
		G. LAMATY,	Assesseurs
		F. WINTERNITZ,	

Doyen A. CASADEVALL

Délégué au Conseil de l'Université
Premier Assesseur Ch. SAUVAGE

Délégué au Conseil de l'Université
Deuxième Assesseur P. DUMONTET

Directeur du Collège Scientifique Universitaire de PERPIGNAN J. RABINOVITCH

Directeur de l'I. P. E. S. M. MAURIN

Chef des Services Administratifs E. SIAU

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES	J. SOULA
M. CASTERAS	G. DENISOT
E. CARRIERE	J. GRANIER
E. TURRIERE	Ch. BOUHET

Professeurs titulaires :

M. M. MOUSSERON	Chimie Organique
M. L. EMBERGER	Botanique
M. J.P. ROIG	Physique
M. P. CHATELAIN	Minéralogie & Cristallographie
Mle O. TUZET	Zoologie
Mle G. CAUQUIL	Chimie Organique
M. G. COUCHET	Mécanique Supérieure
M. J. SALVINIEN	Chimie - Physique
Mle A.M. VERGNOUX	Physique
M. J. AVIAS	Géologie
M. P. VIELES	Chimie
M. J. RABINOVITCH	Physique (C.S.U. P.)
M. E. KAHANE	Chimie Biologique
M. J.J. MOREAU	Mécanique Rationnelle
M. B. CHARLES	Mathématiques Pures
M. J. MOTTE	Biologie Végétale
M. R. JOUTY	Physique
M. P. DUMONTET	Physique
M. R. LEGENDRE	Zoologie
M. I. ASSENMACHER	Physiologie Animale

M.	A.	CASADEVALL	Chimie Organique
M.	B.	PISTOULET	Physique
M.	Ch.	ROUMIEU	Analyse Supérieure
M.	J.	ROBIN	Physique
M.	A.	POTIER	Laboratoire des Acides Minéraux
M.	R.	LAFONT	Physique
M.	R.	JACQUIER	Chimie
M.	J.	FALGUEIRETTES	Minéralogie
M.	J.	REGNIER	Chimie
Mme	J.	CHARLES	Mathématiques
M.	P.	CAILLON	Physique
M.	J.	ROUZAUD	Chimie
M.	Ch.	SAUVAGE	Botanique
M.	H.	CHRISTOL	Chimie (E. N. S. I.)
Mme	G.	VERNET	Biologie Animale
M.	L.	CECCHI	Physique
M.	H.	ANDRILLAT	Astronomie
M.	M.	SAVELLI	Physique
M.	M.	MATTAUER	Géologie
M.	L.	EUZET	Zoologie (C. S. U. P.)
M.	C.	DELOUPY	Physique
M.	L.	GRAMBAST	Botanique

Professeurs sans chaire

Mme M.L. de	POUCQUES	Botanique (C. S. U. P.)
M. P.	MURAUOUR	Géophysique Appliquée
M. G.	TOURNE	Chimie
M. J.	REMY	Géologie
M. P.	DEMANGEON	Géologie
M. A.	BONNET	Botanique
Mme S.	ROBIN	Physique
Mme Ch.	DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C. S. U. P.)
M. E.	GROUBERT	Physique
Mme H.	GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique
M. G.	LAMATY	Chimie
M. F.	PROUST	Géologie
Mle A.	BAILLETTE	Mathématiques (C. S. U. P.)
M. A.	BASSOMPIERRE	Physique
M. R.	MARTY	Psychophysiologie
M. M.	MAURIN	Chimie
M. N.	ROBY	Mathématiques
Mme N.	PARIS	Physiologie Végétale

Professeurs Associés

M.	E.	AKUTOWICZ	Mathématiques
M.	A.	MICALI	Mathématiques
M.	C.	VAGO	Biologie Animale
M.	K.	KOHLER	Biochimie

Maîtres de Conférences

M.	R.	GAUFRES	Chimie
M.	J.J.	SOULIER	Chimie (C. S. U. P.)
M.	J.	PARIS	Zoologie
M.	P.	MOLINO	Mathématiques
M.	G.	BOUGNOT	Physique
M.	Y.	GUITTON	Physiologie Végétale (C. S. U. P.)
M.	F.	BOMBRE	Physique (C. S. U. P.)
M.	C.	PUISSEGUR	Biologie Animale (C. S. U. P.)
M.	P.	VIALLET	Chimie (C. S. U. P.)
M.	L.	THALER	Géologie
M.	J.	LEGRAND	Physiologie Animale
M.	M.	ROUZEYRE	Physique
M.	P.	SABATIER	Mathématiques
M.	Ch.	CASTAING	Mathématiques (C. S. U. P.)

Chargés d'Enseignement :

M.	M.	LEFRANC	Mathématiques
M.	A.	STURER	Mathématiques
M.	C.	BENZAKEN	Mathématiques
Mle	Ch.	BARBANCE	Mathématiques (C. S. U. P.)

À mes parents

À des amis

A mon Maître

Monsieur le Professeur MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences

Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de
Chimie de Montpellier

Membre correspondant de l'académie des sciences

A Monsieur le Professeur LAMATY

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

A Monsieur le Docteur WINTERNITZ

Directeur scientifique au C.N.R.S.

AVANT - PROPOS

Ce travail a été réalisé à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier dans les laboratoires de Monsieur le professeur MOUSSERON.

J'exprime ma gratitude à Monsieur le Professeur MOUSSERON pour son accueil, son enseignement et ses conseils. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

Je remercie Monsieur le Professeur LAMATY pour avoir bien voulu accepter de juger cette thèse.

Monsieur le Docteur WINTERNITZ a dirigé ce travail. Je tiens à lui exprimer ma gratitude pour la somme de connaissances que je lui dois.

Qu'il me soit également permis de remercier les camarades de laboratoire qui ont rendu agréable l'exécution de ce travail, ainsi que les services techniques qui en ont facilité la réalisation.

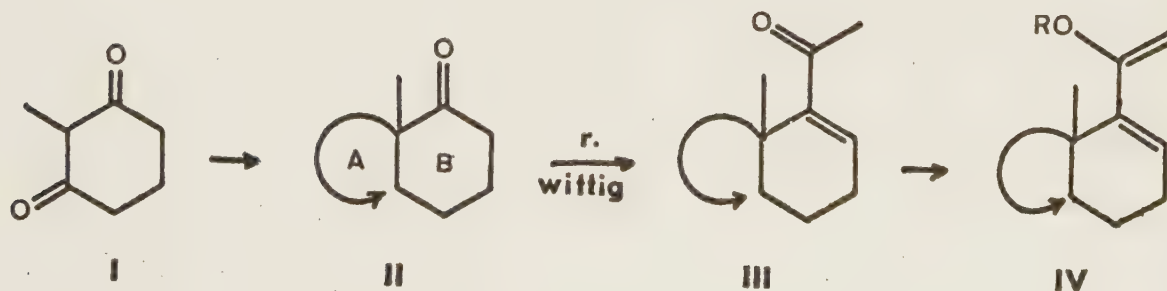
E.G.

INTRODUCTION

La synthèse de structures polycycliques apparentées aux stéroïdes peut être réalisée par une condensation de Diels-Alder entre un diène de la série hydronaphtalénique apportant les cycles A et B préformés, et un diénophile constituant le futur noyau D.



Cette technique permet en particulier d'accéder à des céto-11 stéroïdes par l'intermédiaire d'un acétoxydiène du type IV (1).



Nous avons pensé qu'il était possible de préparer un tel diène à l'aide d'une réaction de Wittig en partant de la cétone II.

Dans la première partie du présent travail sont rapportées d'une part les synthèses d'oxa-1 méthyl-10 décalones-5 apportant les cycles A et B d'un stéroïde et susceptibles de conduire à des oxa-4, aza-4 et céto-3 Δ_4 stéroïdes (2), d'autre part les synthèses de méthyl-2 cyclo hexanones, futur cycle B du stéroïde, dont une fonction hydroxylée en 3 permettra la réalisation ultérieure du noyau A.

La seconde partie est consacrée à l'étude par résonance magnétique nucléaire des conformations des méthyl-10 oxa-1 décalines obtenues.

1° PARTIE

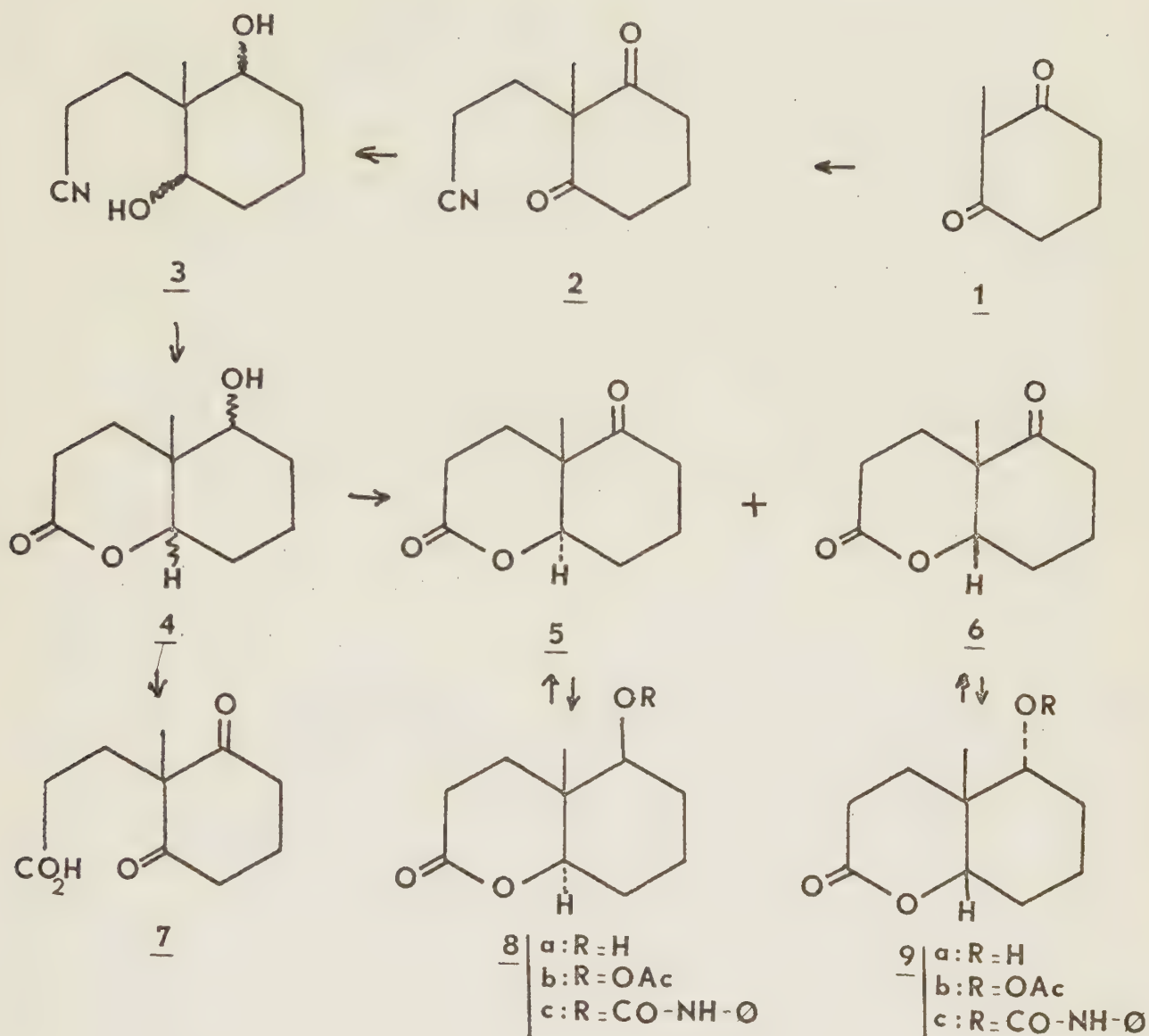
Synthèses à partir de la méthyls-2 cyclohexanedione-1,3.

CHAPITRE I

8 lactones décaliniques.

Nous avons réalisé la synthèse des méthyl-10 oxa-1 décalinediones 5 et 6 à partir de la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3,1 (3) cyanoéthylée en méthyl-2 (β -cyanoéthyl)-2 cyclohexanedione -1,3,2 (4) réduite en diol 3, hydrolysé en milieu acide en un mélange de lactones - alcools 4 qui, par oxydation chromique donne les lactones cétones cherchées.

Tableau I



Le spectre de R.M.N. du mélange de lactones alcools 4 présente un large massif entre 4,5 et 3.8 , correspondant à deux protons et trois pics aigus placés à 1,20, 1,03 et 0,94 δ dont la somme des aires correspond à 3 protons et dans

le rapport de 58, 12 et 30 p. cent, respectivement, représentant les méthyles angulaires de ces lactones alcools.

Dans une première analyse, en supposant que les relations existant entre les méthyles angulaires des systèmes décaliniques cis et trans pouvaient s'appliquer à nos lactones, c'est à dire que le signal correspondant au méthyle angulaire apparaît dans les décalines cis aux champs les plus faibles (5), il est possible d'attribuer une structure cis 4a dite "stéroïde" ou 4b appelée "non stéroïde" à l'isomère dont le pic méthyle se trouve à 1,20 δ et la structure trans 4c à l'isomère dont le pic méthyle apparaît à 0,94 δ .

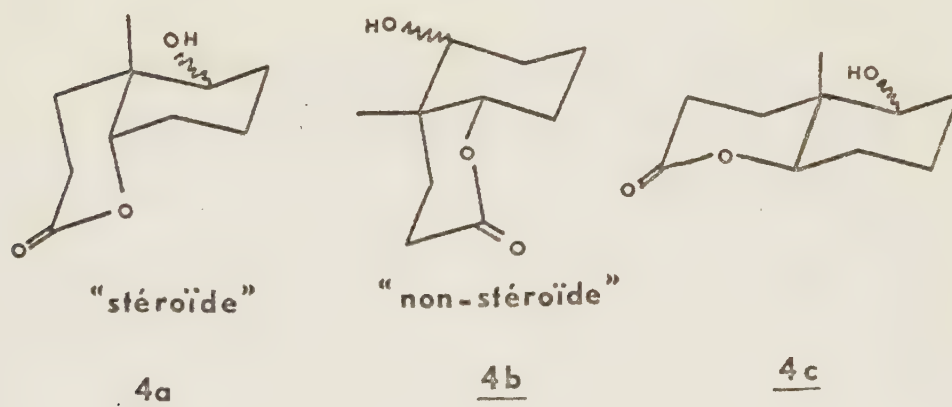


fig. 1

Le massif entre 4,5 et 3,1 δ peut être dissocié en un premier ensemble de pics compris entre 4,9 et 3,85 δ , lui même se décomposant en un pic délié à 4,33 δ (largeur à mi-hauteur 7 Hz) et un multiplet centré à 4,1 δ (largeur à mi-hauteur 21 Hz) : cet ensemble peut être attribué au proton

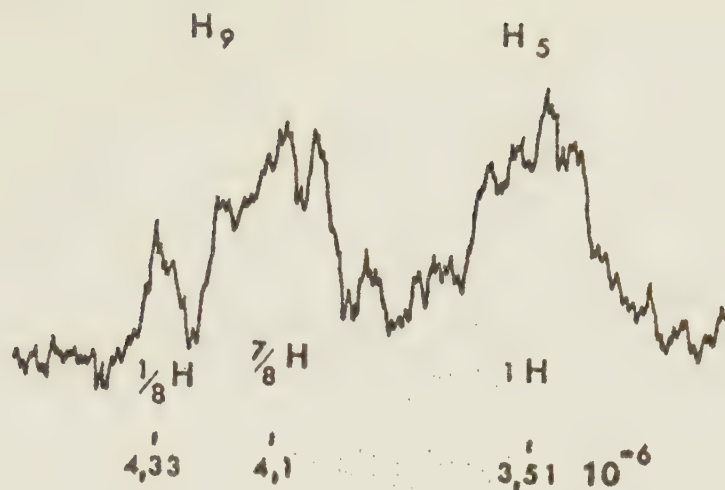


fig. 2

angulaire en 9.

Ces attributions rejoignent les résultats de HOUSE (6) concernant la cyclisation, dans les mêmes conditions, de l'acide (méthyl-1 oxo-2 cyclohexoxyl) propionique en un mélange de lactones cis et trans, oxa-1 méthyl-10 décalones-2, dont le spectre de RMN présente également deux pics méthyles à 1,05 et 0,95 δ et un large pic centré à 4 δ ; de plus, la répétition de ce travail par J.T. EDWARD et J.M. FERLAND (7) et par nous mêmes, confirme l'obtention d'un mélange de lactones ; l'attribution du pic méthyle aux champs les plus faible à l'isomère cis est confirmée par les auteurs précédents (7) par l'obtention de l'isomère cis oxa-1 méthyl-10 décalone-2 de structure certaine : le proton en 9 apparaissant dans ce produit à 4,07 δ sous la forme d'un triplet ($J=3,5\text{Hz}$).

L'autre partie du massif principal du spectre de 4 est un multiplet compris entre 3,85 et 3,9 attribué au proton en α de l'hydroxyle mais, bien entendu, à ce stade aucun renseignement sur la stéréochimie de la fonction alcool ne peut être obtenu.

Quant au 3° pic méthyle à 1,03 δ , il ne nous est pas possible pour le moment de l'attribuer à une lactone cis ou trans.

Nous avons recherché l'obtention de ces lactones - alcools par des voies séparées bien définies.

L'oxydation chromique ménagée du mélange des lactones alcools 4 conduit aux deux lactones-cétones 5 et 6 qui sont séparées par chromatographie : l'oxydation plus énergique donne, en plus, l'acide dicétone 7.

La première lactone-cétone élue est la méthyl-10 oxa-1 décalinedione-2,5 * de structure trans comme le montre son spectre de R.M.N., le proton en 9 apparaissant sous la forme d'un quartet centré à 4,24 δ caractéristique d'un proton axial couplé avec un proton axial et un proton équatorial : ($J_{aa} = 10$ Hz et $J_{ee} = 5,5$ Hz valeurs conformes aux données de la littérature (8-10).

L'isomère cis, prédominant (70 p. cent du mélange) présente ce même proton à 4,58 δ , sa largeur à mi-hauteur étant de 6 Hz, il possède une orientation équatoriale par rapport au cycle B. Cette lactone cétone 5 existe donc préférentiellement dans la conformation "stéroïde".

* Nomenclature selon chemical Abstracts : 4a méthyl 5-oxo octahydrocoumarine trans.

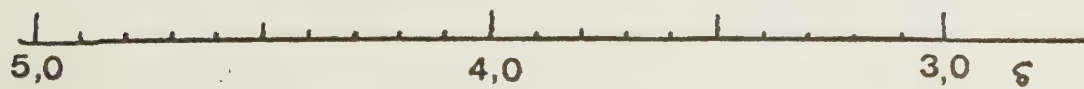
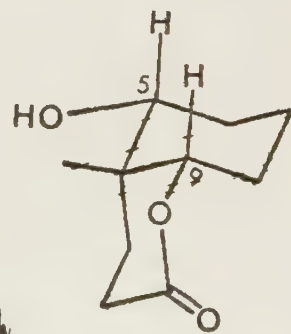
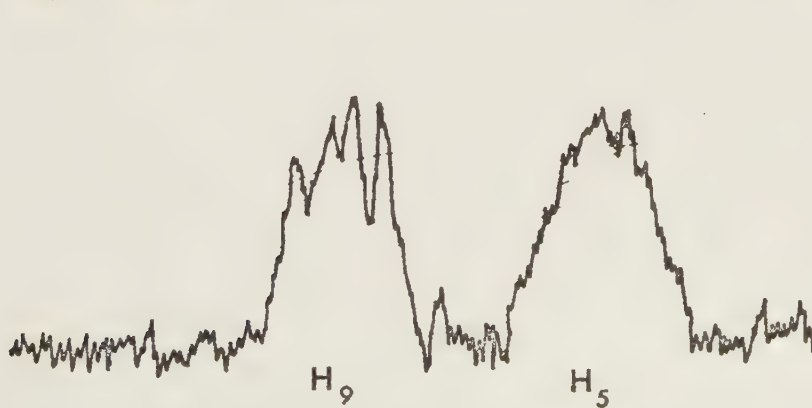
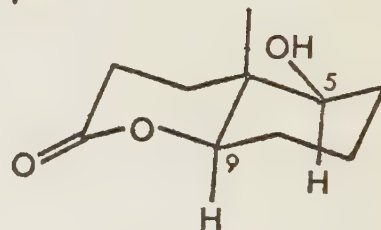
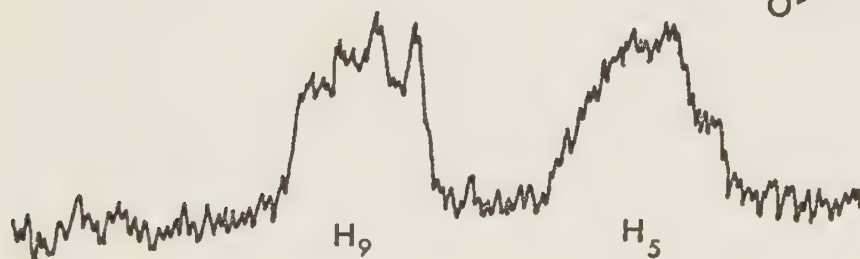
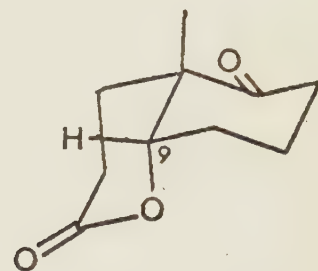
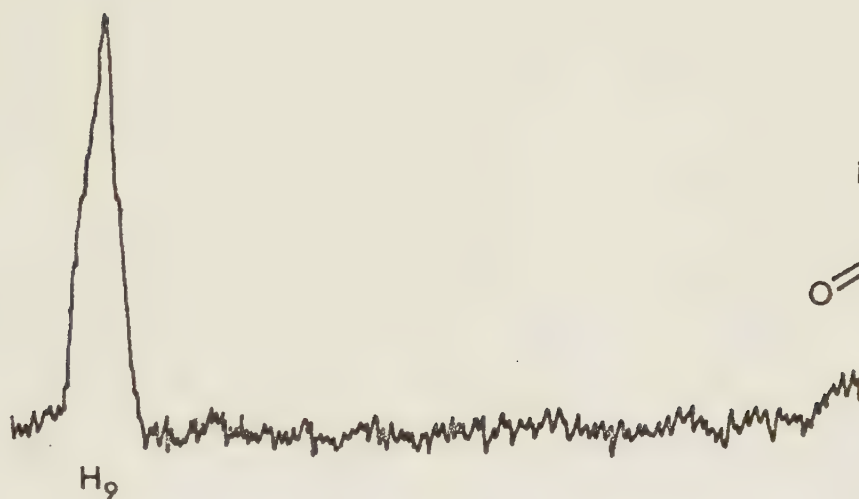
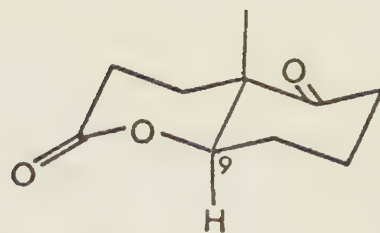
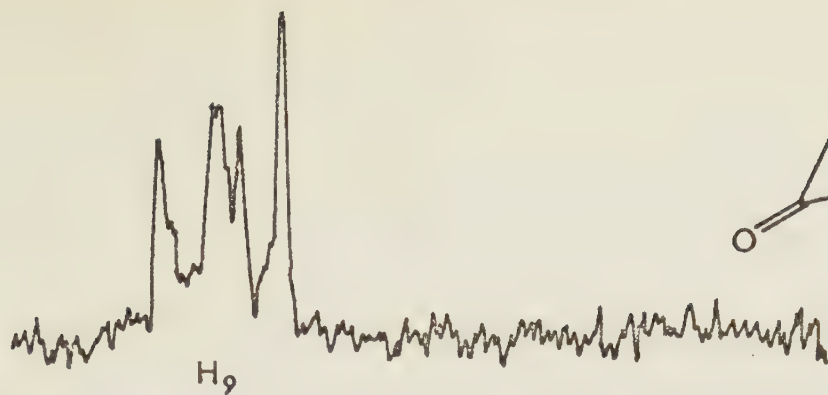


fig. 3

Différents auteurs (11-14) ont montré que le groupement lactone avait une structure planaire entraînant pour le cycle δ lactonique une conformation demi-chaise ou bateau ; (13-15).

D'autre part, dans le cas de la lactone-cétone cis 6 une étude d'effet de solvant (voir plus loin) sur le glissement chimique du méthyle en 10 ainsi que l'examen du signal du proton angulaire en 9, montrent que le cycle B a une conformation chaise.

Hydrogénée dans l'éther anhydre en présence d'un mélange 1:1 de platine ADAMS et de charbon palladié à 5 p. cent, la lactone-cétone trans 5 conduit à un alcool unique 8a ; la position équatoriale du groupement hydroxyle est parfaitement établie par le signal du proton en α à 3,37 δ (largeur à mi-hauteur 18Hz) dans son acétate 8b et à 4,60 δ (16 Hz) dans son phényl uréthane 8c : de plus la jonction trans des deux cycles dans 8a apparaît de la position à 4 δ du proton en 9 avec une largeur à mi-hauteur de 17 Hz (figure 3). Enfin, la position du méthyle angulaire à 0,94 δ permet d'identifier cette lactone-alcool comme étant l'une des lactones alcools du mélange 4 primitivement obtenu. L'intégrité de la structure trans au cours de cette réduction est prouvée par le retour de la lactone-alcool 8a à la lactone cétone 5 par oxydation chromique.

L'hydrogénation catalytique de la lactone-cétone cis 6 en présence du mélange platine ADAMS, charbon Palladié, dans les mêmes conditions que pour l'isomère trans, donne, ici encore, une seule lactone-alcool 9a possédant un hydroxyle équatorial, en effet, le signal du proton en α apparaît à 3,5 δ et sa

largeur à mi-hauteur de 16 Hz est caractéristique d'une orientation axiale. Le proton angulaire en 9 apparait dans ce produit comme étant axial par rapport au cycle B, il lui correspond un massif de largeur à mi-hauteur de 15,5 Hz centré à 4,07 δ . Cette lactone-alcool cis 9a existerait donc pratiquement dans la conformation "non-stéroïde" (fig. 3) ; enfin, le pic méthyle se trouvant à 1,20 δ , cette lactone-alcool est identique à la lactone-alcool cis ayant son pic méthyle aux champs les plus faibles dans le mélange initial 4. Son oxydation conduit à un produit unique absolument identique à la lactone 6 de départ.

La réduction de 6 par le borohydrure de sodium donne un seul alcool dont les caractéristiques sont parfaitement superposables à celles de 9a, son hydrogénation régénérant exclusivement la lactone-cétone 6.

Il nous a donc été possible d'identifier deux des trois lactones-alcool obtenues lors de la réduction et hydrolyse de la cyanoéthyl dicétone 2. Toutes les attributions faites, notamment en ce qui concerne le massif centré à 4,1 δ (7/8° de proton) qui correspond aux protons en 9 des lactones alcools trans et cis "non-stéroïde", il reste à définir le pic méthyle à 1,03 δ et le signal à 4,33 δ de largeur à mi-hauteur 7 Hz (1/8° de proton) : il est vraisemblable que ces signaux correspondent à une structure lactone-alcool cis "stéroïde" ayant le méthyle axial, le proton en 9 équatorial (par rapport au cycle B) et une fonction hydroxyle en 5 nécessairement équatoriale ; en effet, un hydroxyle axial correspondrait au conformère "stéroïde" de 9a que l'on sait ne pas être présent

pratiquement dans l'équilibre : un autre argument est apporté par la position du pic méthyle à 1,03 δ , position

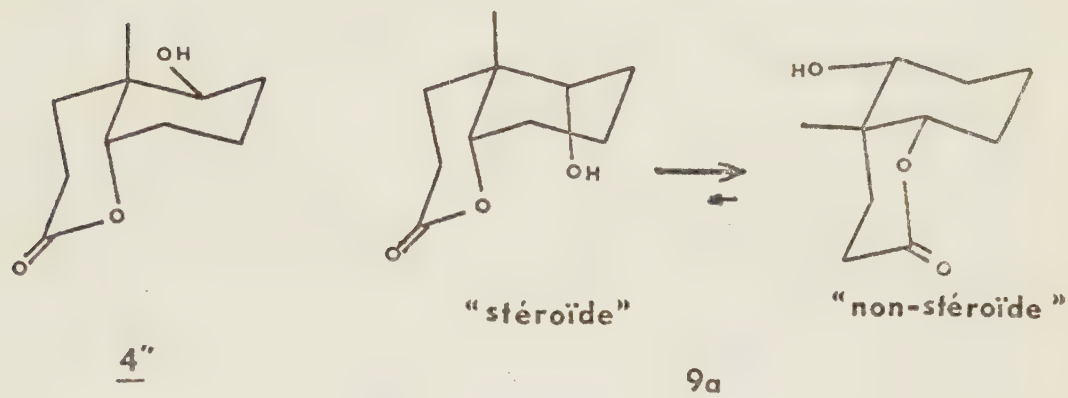


fig. 4

que l'on retrouve dans la lactone cis "stéroïde" de EDWARD (7) ne possédant pas de fonction alcool (1,05 δ) dont l'influence sur le déplacement chimique du méthyle angulaire est négligeable.

La lactone-alcool 9a est également obtenue à partir de l'acide dicétone 7, résultant de l'oxydation énergique soit du mélange de lactones alcools 4, soit du mélange de lactones-cétones 5 et 6, la réduction par le borohydrure de 7 conduit uniquement à la lactone alcool 9a.

Remarque : le mélange 4 se compose uniquement d'alcools équatoriaux, l'isomère trans 5 α hydroxylé 4d thermodynamiquement défavorisé n'apparaissant pas.

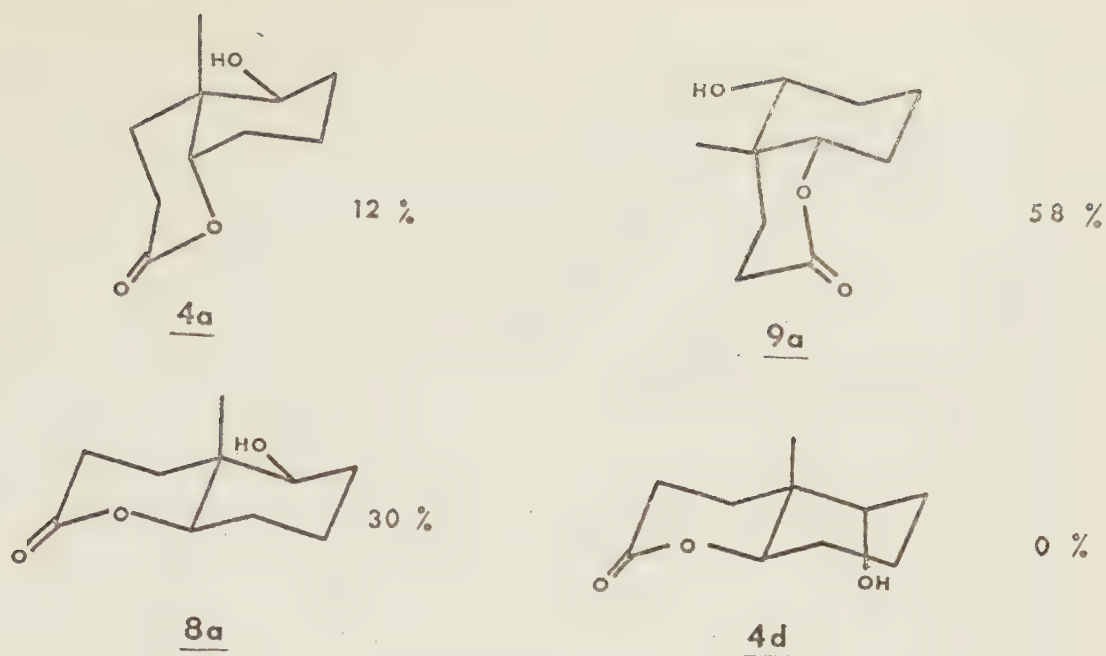


fig. 5

Il est à noter d'autre part l'excellent accord entre les proportions en isomères cis et trans relevées dans le mélange 4 ($58 + 12 = 70\%$ en cis) et dans le mélange de lactones cétones (70% également en isomère cis).

CHAPITRE II

Stéreochimie de la réduction de la méthyl-2(β cyanoéthyl)-2 cyclohexanedione-1,3 et de son acide.

Afin de pouvoir interpréter le cours stérique des réductions de la cyanoéthyl dicétone 2 et de son acide 7, nous avons été amené à établir l'équilibre conformationnel de ces deux produits.

Les mesures de moments dipolaires permettent d'aborder l'étude des équilibres conformationnels (16-25) : la présence dans chacune des molécules que nous considérons de trois fonctions fortement polarisées nous a conduit à utiliser cette méthode pour l'analyse de leur conformation.

En l'absence de molécules modèles à structures bloquées les moments dipolaires des conformères 2a et 2b ont été calculés

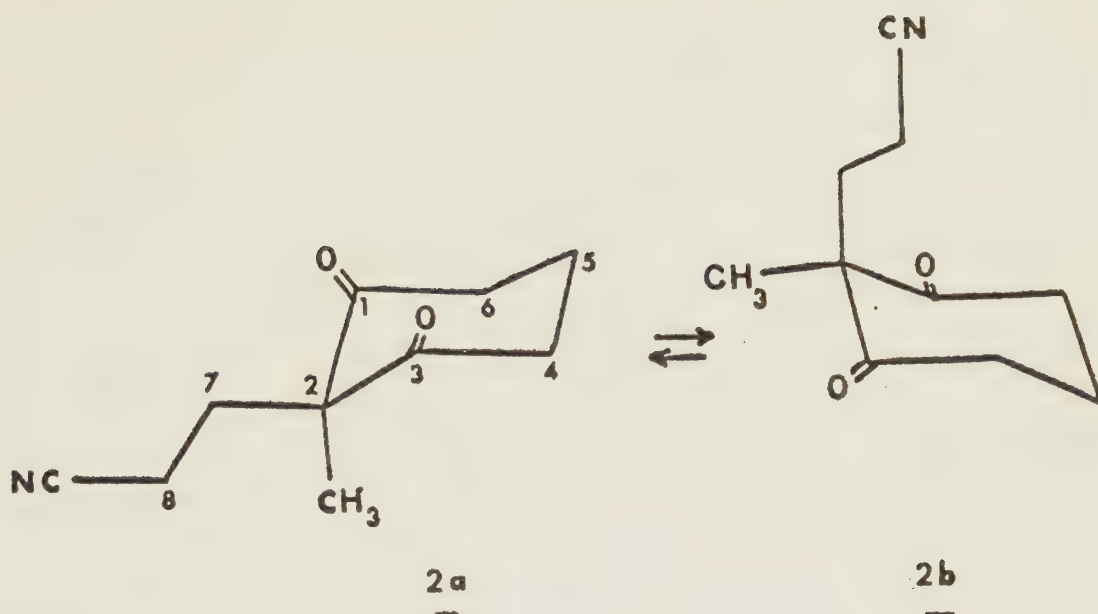


fig. 6

à partir des valeurs des moments dipolaires données par la littérature pour les fonctions nitrile et carbonyle.

$$\mu_{\text{CN}} = 3,5 \text{ D} \quad \text{et} \quad \mu_{\text{C=O}} = 2,5 \text{ D} \quad (26)(27).$$

D'autre part, l'examen des modèles moléculaires et l'application des règles de l'analyse conformationnelle permettent d'attribuer à la fonction nitrile (ou carboxylique), dans les deux conformères, une direction parallèle à la liaison carbone-carbone 2-7 ; dans cette hypothèse nous trouvons pour 2a et 2b les valeurs de 6,55 et 2,35 D, respectivement.

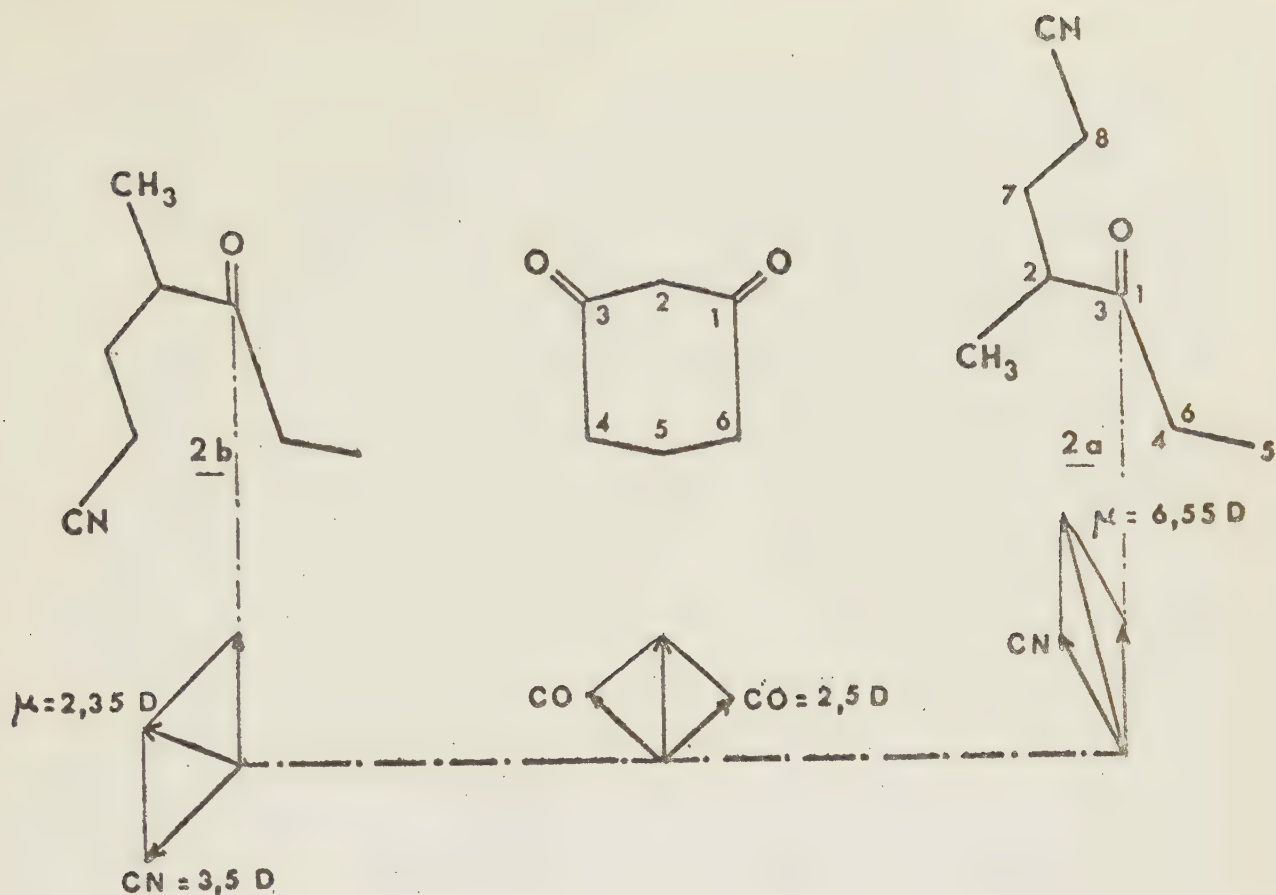


fig. 7

Le moment dipolaire de la cyanoéthyle dicétone 2 a été mesuré dans différents solvants (voir partie expérimentale) : il est de 4,69 D dans le tétrachlorure de carbone, 4,97 D dans le benzène et de 5,23 D dans le dioxanne.

La population n_{2a} en conformère le plus polaire sera calculée à partir de la formule classique

$$\mu^2 = n_{2a} \mu_{2a}^2 + (1 - n_{2a}) \mu_{2b}^2$$

avec

μ = moment mesuré

μ_{2a} = moment calculé du conformère 2a

μ_{2b} = moment calculé du conformère 2b

Le pourcentage en forme 2a dans l'équilibre est de 44 p. cent dans le tétrachlorure, 51 p. cent dans le benzène et 61 p. cent dans le dioxanne : il augmente avec la polarité du solvant, conformément à ce que l'on sait (28-32). Il est possible de calculer les pourcentages théoriques en chacun des conformères 2a et 2b ; la différence d'énergie entre un méthyle axial et un méthyle équatorial dans le cyclohexane est de 1,7 Kcal (16) ; DUFEY, étudiant l'équilibre conformationnel de la méthyl-2 (β -cyanoéthyl)-2 cyclohexanone (33) évalue la différence d'énergie entre un groupement cyanoéthyle axial et un groupement cyanoéthyle, équatorial à 1,9 Kcal : la différence d'énergie entre les conformères 2b et 2a serait de l'ordre de 0,2 Kcal, soit une proportion de 58 p. cent en conformère 2a, résultat concordant avec nos mesures.

L'équilibre conformationnel de l'acide méthyl-2 (β -carboxyéthyl)-2 cyclohexanedione-1,3, 7 a été étudiée de la même manière : la valeur de 1,73 D pour le moment de la fonction carboxylique (26)(34) permet de calculer (voir partie expérimentale) les moments dipolaires des deux isomères de conformation soit : 4,95 D pour le conformère possédant la chaîne carboxyéthylé équatoriale et 2,30 D pour le second conformère : le moment dipolaire mesuré est de 4,54 D dans le benzène et 4,83 D dans le dioxanne correspondant à des proportions de 80 et 95 p. cent en conformère "carboxyéthyle équatorial". Il est bien connu (26) cependant que, dans les solvants peu polaires, les acides organiques sont partiellement dimérisés, alors que, en solution dans des solvants polaires comme le dioxanne, ils existent essentiellement sous la forme monomère, nous retiendrons donc les mesures effectuées dans le dioxanne comme étant

seules significatives.

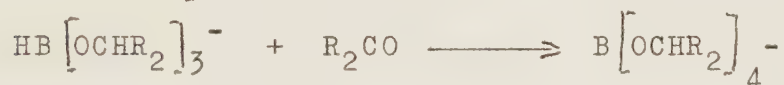
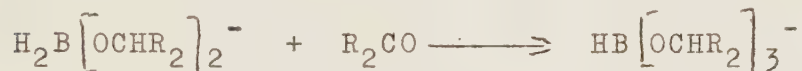
La conformation unique de cet acide dicétone doit nous permettre, connaissant la conformation des produits formés, de préciser la stéréochimie de sa réduction.

1°/ Réduction par BH_4Na .

Cette réduction s'effectue par une attaque nucléophile de la fonction carbonyle par un ion BH_4^- suivant :



l'anion complexe ainsi formé réagira avec une autre molécule de cétone et ainsi de suite (35)



la dernière étape menant à l'alcool suivant



L'étape cinétique de la réaction est celle de la fixation de BH_4^- sur la cétone.

Cette hydrogénation s'effectuera, selon la théorie de DAUBEN (36)(37) en deux étapes ;

Dans une première étape appelée "steric approach control" l'ion BH_4^- forme avec la cétone un complexe organo-métallique :

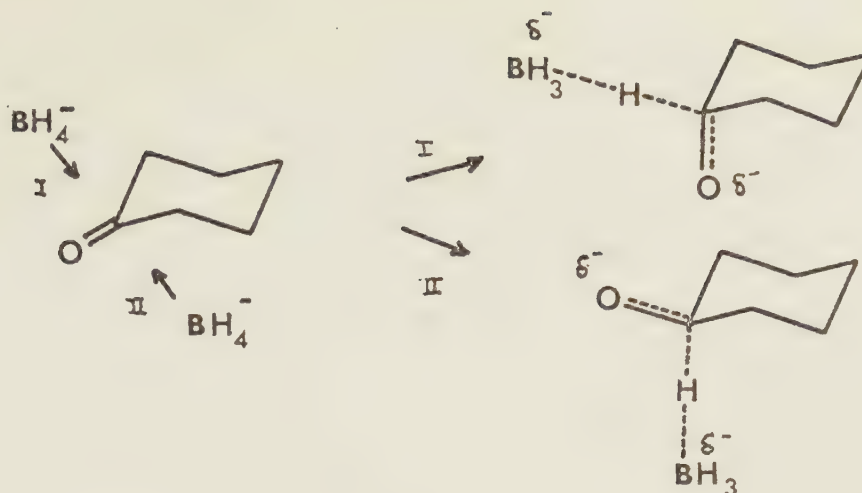


fig. 8

La direction préférentielle de l'attaque par BH_4^- dépendrait des facteurs stériques.

La deuxième étape est contrôlée par des facteurs thermodynamiques c'est à dire que, en l'absence d'un effet stérique prédominant (attaques I et II également probables) la réduction conduit à l'alcool thermodynamiquement le plus stable.

Cette théorie est cependant controversée par différents auteurs (38-40) qui pensent que la stéréochimie de la réduction par le borohydride dépend des seuls facteurs stériques, d'autre part, la structure de l'état de transition est actuellement discutée (41-45).

Nous avons vu que l'acide dicétone existait dans le dioxanne à 95 p. cent dans la conformation "chaîne carboxyéthyle équatoriale", nous pourrions admettre que, dans le

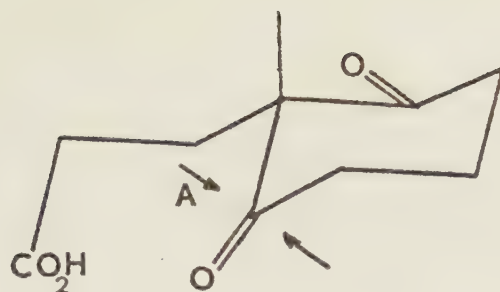


fig. 9

méthanol, solvant utilisé pour nos hydrogénations par BH_4Na . Cette proportion sera proche de 100 p. cent ; l'obtention de 9a à partir de cet acide implique donc une attaque de l'ion BH_4^- suivant la face la plus encombrée de la fonction cétone, la stéréochimie de cette réduction ne sera donc pas contrôlée par les effets stériques mais dépendra de l'énergie des états de transition ("product development control") : il en résulte, d'autre part une structure de l'état de transition proche du produit final, c'est à dire tétragonal (45).

Il est intéressant de rapprocher ces résultats de ceux qui ont été obtenus en série stéroïde : les acides A-séco δ -cétoniques hydrogénés par BH_4Na conduisent préférentiellement à la lactone trans (46-47) : cette différence dans le cours stérique ne peut s'expliquer que par la présence dans l'acide 7 d'une seconde fonction cétone en position β .

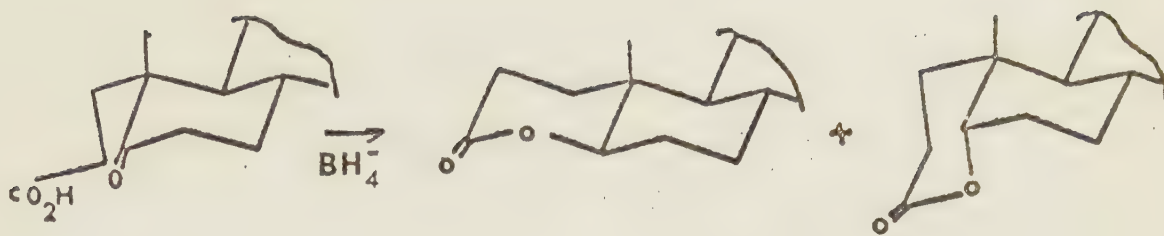


fig. 10

COMBE et HENBEST hydrogènant la chloro-4 cyclohexanone (41) constatent une augmentation importante en alcool axial, par rapport au produit non chloré : ils attribuent ce résultat à une stabilisation de l'état de transition II

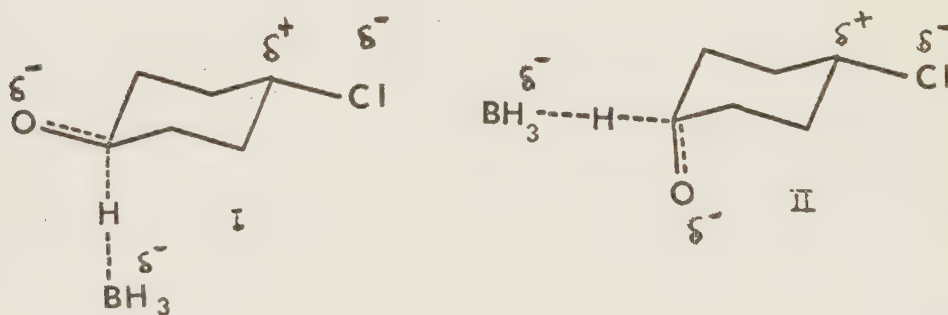


fig. 11

par une interaction entre la charge négative portée par l'oxygène et la charge positive du dipole C-cl. Parallèlement, nous pourrions admettre, pour le cas qui nous intéresse un état de transition stabilisé par le fort dipole en 3.

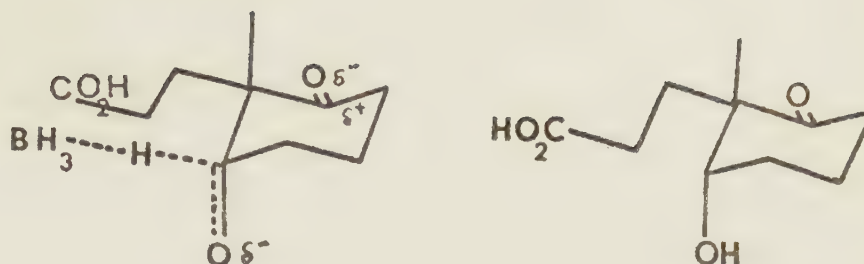


fig. 12

L'hydrogénation de la seconde fonction cétone rejoint l'hydrogénation par BH_4Na de la lactone-cétone cis 6 que l'on sait exister dans une conformation "stéroïde" :

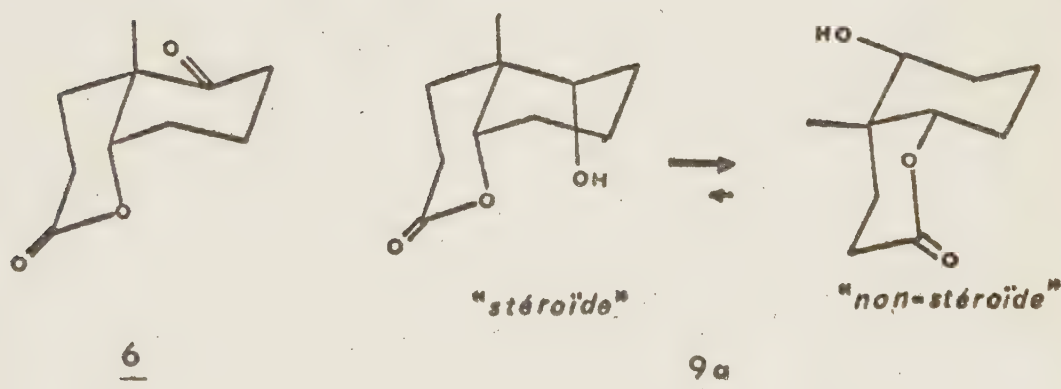


fig. 13

dans ce cas, nous sommes en présence également, d'une attaque de BH_4^- par la face la plus encombrée de la fonction cétone, cependant la forme "cage" de la molécule (48), ainsi que la

présence en position 3, par rapport à la cétone d'une fonction oxa axiale peuvent expliquer cette attaque suivant une direction défavorisée (43)(44).

2°/ Hydrogénation catalytique de 7.

L'hydrogénation catalytique, dans l'acide acétique, des acides δ cétoniques en série stéroïde augmente la proportion en lactone cis (2)(49) de la même manière, l'hydrogénation catalytique d'une seule fonction cétone de l'acide méthyl-2 (β carboxyéthyl)-2 cyclohexanedione-1,3 conduit essentiellement à la lactone cétone cis 6 (voir partie expérimentale).

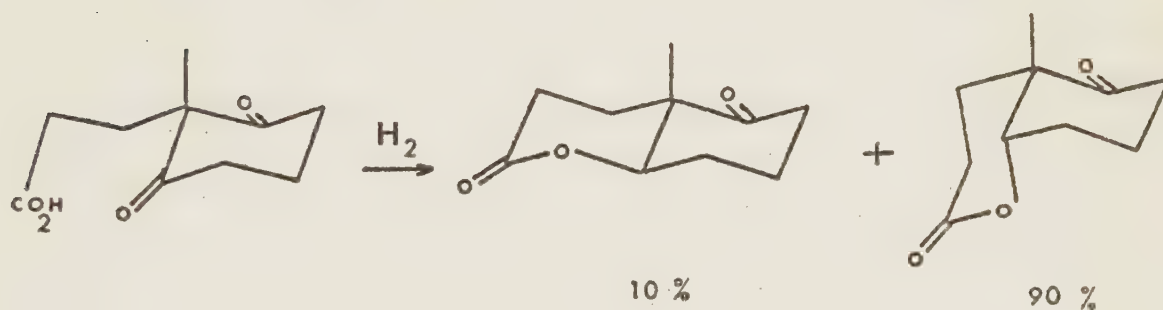


fig . 14

Réduction de la méthyl-2 (β cyanoéthyl)-2 cyclohexanedione-
1,3 2.

A - Réduction par le borohydrure de sodium.

Cette hydrogénation conduit à un cyano-diol 3 ; ce dernier étant peu soluble dans les solvants usuels a été acétylé ; la chromatographie en phase gazeuse révèle la présence de deux isomères, dans les proportions de 58 et 42 p. cent, proportion confirmée par l'examen de son spectre de RMN celui-ci présente, en effet, deux pics méthyles à 0,7 et 1,06 δ dont les intégrations correspondent respectivement aux valeurs de 57 et 43 p. cent. Les protons en α des groupements acétylés apparaissent sous la forme d'un multiplet (intégration : 2 protons) séparé en deux parties : un pic massif de largeur à mi-hauteur de 10,5 Hz centré sur 4,88 δ dont l'aire représente environ 55 p. cent du massif et un large signal centré sur 4,62 δ de largeur à mi-hauteur de 17 Hz et représentant 45 p. cent du multiplet. Nous avons donc attribué à l'isomère prépondérant la structure 3a en équilibre avec son conformère 3'a ; cet équilibre étant responsable de la largeur de 10,5 Hz du signal du proton en α des acétates.

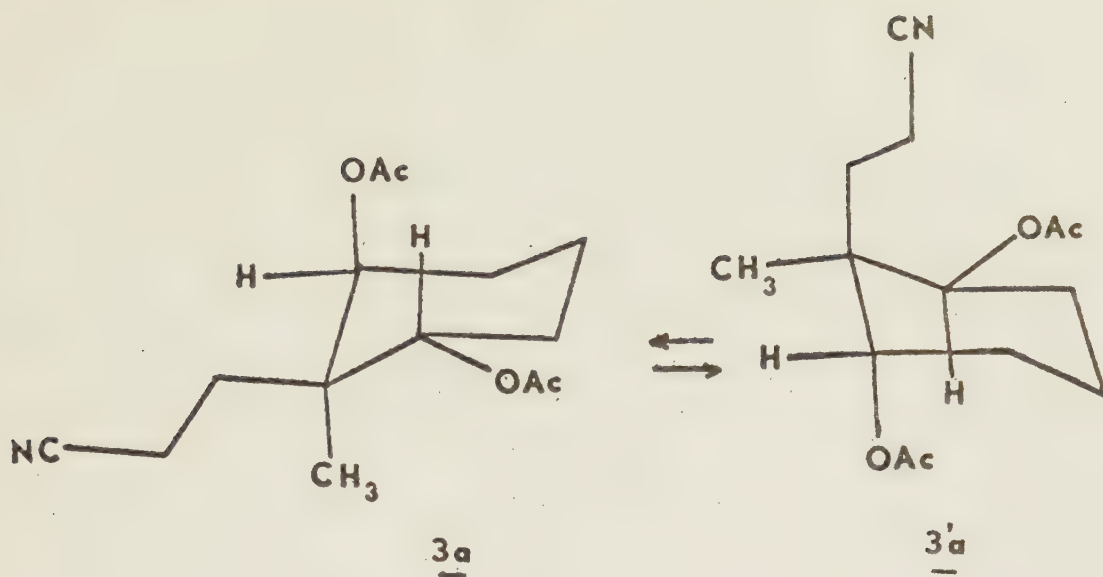


fig. 15

Il a été possible de séparer, par cristallisation fractionnée l'isomère présent à 42 p. cent : on retrouve dans son spectre de RMN des valeurs identiques à celles relevées sur le spectre du mélange (méthyle à 1,05 δ ; proton en α à 4,62 δ) ; la largeur à mi-hauteur de 17 Hz du signal du proton en α des acétyles permet d'attribuer à cet isomère une conformation diéquatoriale 3b ou 3c

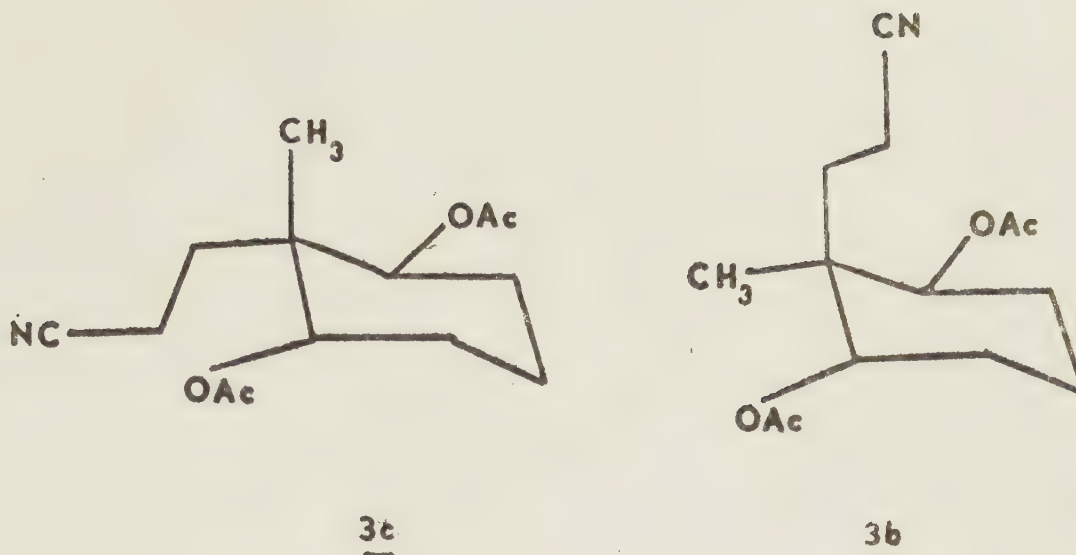


fig. 16

L'obtention de deux diols seulement au lieu de trois, à partir de 2 ne peut s'expliquer que si ce produit existe, dans les conditions de l'expérience, dans une conformation unique : nous avons vu que la proportion en conformère possédant la chaîne cyanoéthylée équatoriale augmentait avec la polarité du solvant ; la réduction étant conduite dans le méthanol, nous pouvons admettre que dans ce solvant très polaire la cyanoéthyle dicétone existera pratiquement dans la conformation 2a ; l'hydrogénation de la première fonction cétone s'effectuera comme dans le cas de l'acide 7, axialement conduisant à l'alcool cétone unique 10 qui ne peut être isolé, la réduction se poursuivant jusqu'aux deux diols 3 et 3'.

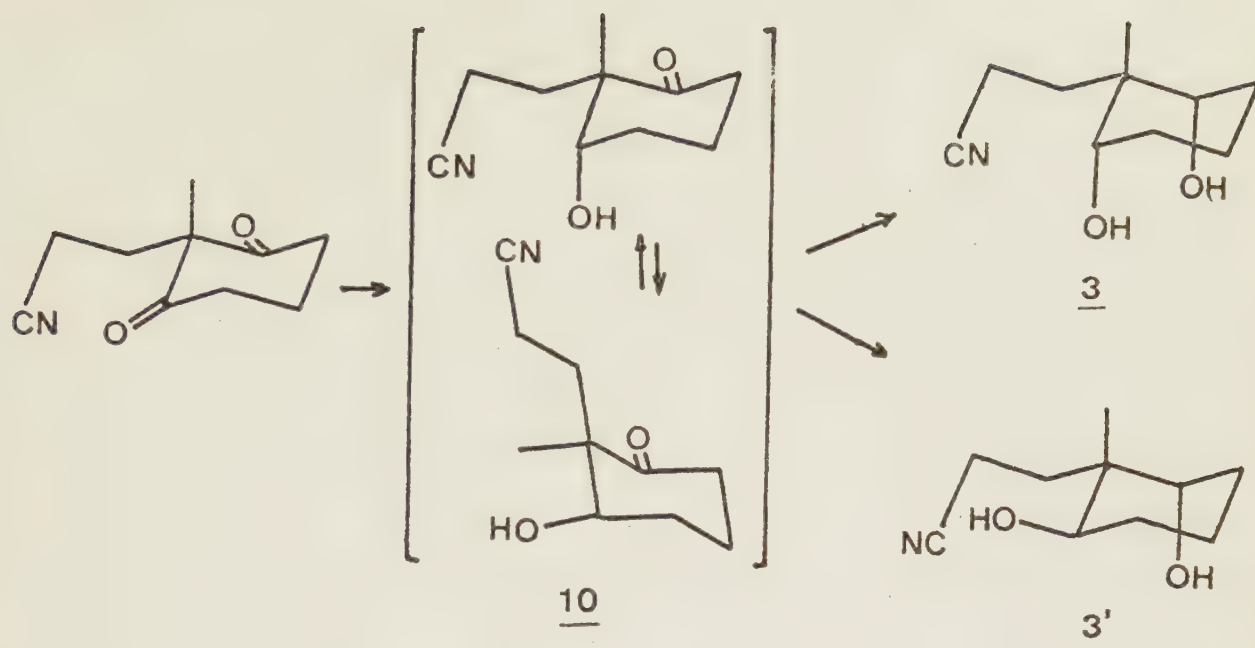


fig. 17

B - La réduction catalytique de la cyanodiacétone, permet l'hydrogénation d'une seule des deux fonctions cétone : dans l'éther, en présence de platine ADAMS (voir partie expérimentale) nous obtenons l'hydroxy-3 méthyl-2 (β cyanoéthyl)-2 cyclohexanone 10, mélange des deux alcools attendus

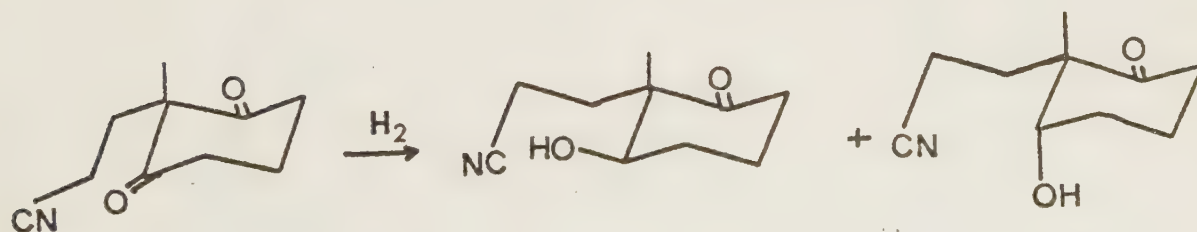


fig. 18

(deux pics méthyles à 1,16 et 1,19 δ) dans les proportions de 45 et 55 p. cent, chacun de ceux ci donne lieu à un équilibre conformationnel comme le montre la largeur à mi-hauteur (11,5 Hz) du proton en α de l'hydroxyle.

Hydrolysé en milieu acide, le nitrile alcool 10 conduit au mélange des deux lactones cétones cis et trans ; cependant, au lieu d'un mélange 50/50 attendu nous obtenons une proportion en isomère cis de l'ordre de 80 % (proportion déduite de l'intégration des signaux méthyles dans le spectre de RMN). Il apparaît que l'estérification de ce nitrile alcool procède en grande partie par l'intermédiaire d'un ion carbonium (50) ; deux processus stériques peuvent être envisagés conduisant à la lactone cétone trans (schéma 1) et à la

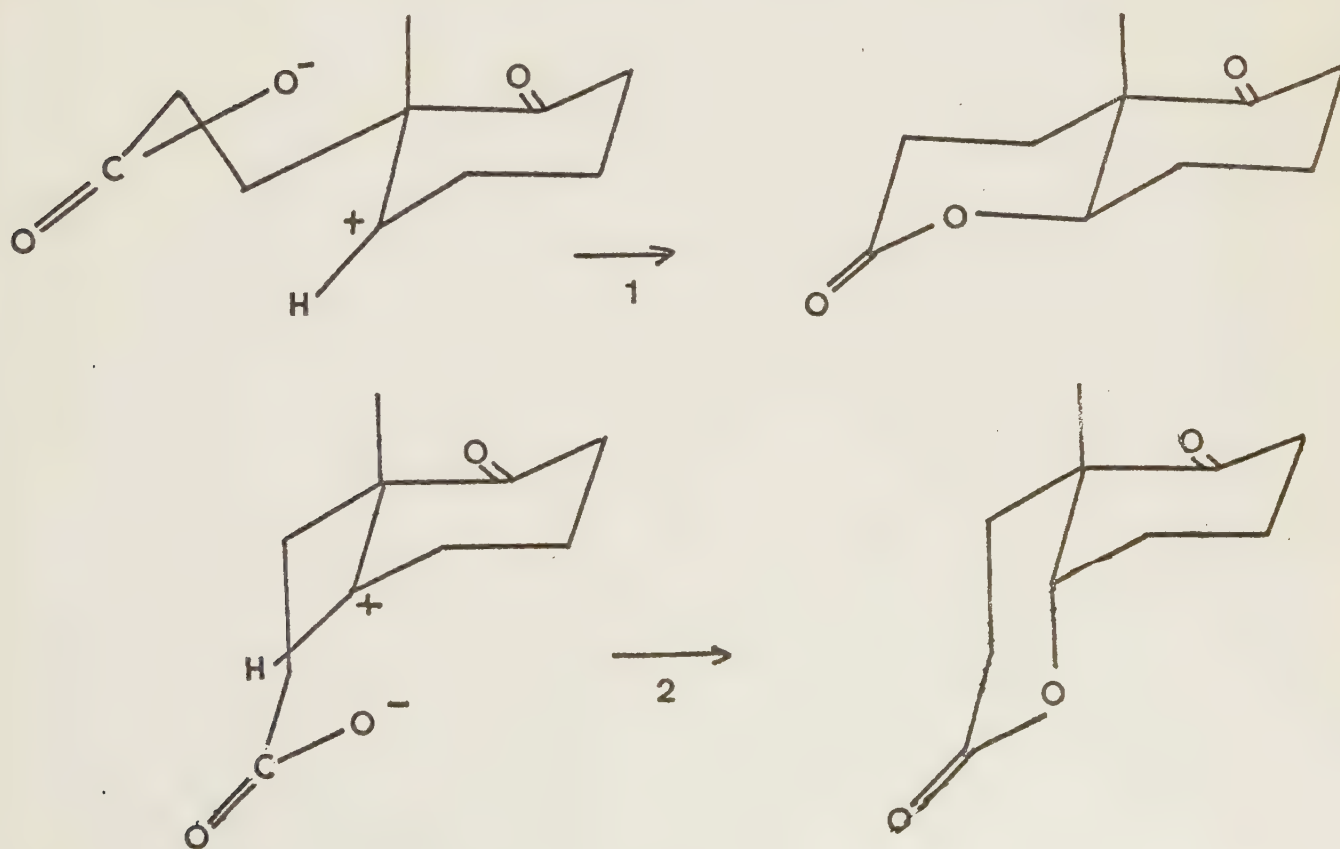


fig. 19

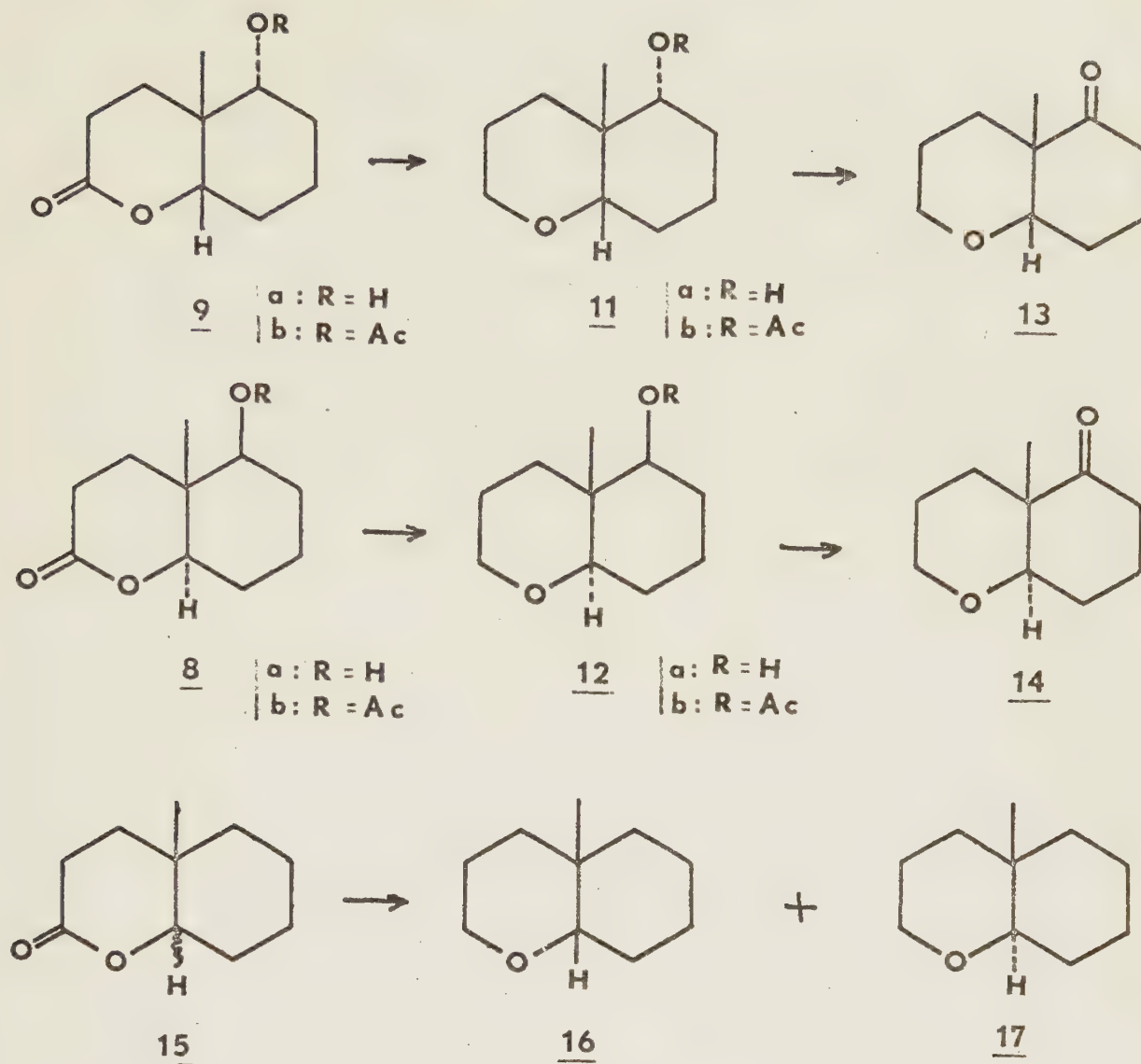
CHAPITRE III

Synthèse d'éthers décaliniques.

Dernièrement, EDWARD et FERLAND (51)(52) ont réduit, avec un excellent rendement un certain nombre de 5 lactones en éther pyrannique correspondant, par hydrogénation catalytique (Pt ADAMS) en utilisant comme solvant l'acide acétique contenant une légère quantité d'acide perchlorique concentré.

Nous avons utilisé cette technique pour préparer quelques éthers oxa-1 décaliniques. Ainsi, l'alcool lactone 9a conduit, après une heure d'hydrogénation à l'hydroxy-5 oxa-1 méthyl-10 décaline cis 11 (hydroxy-5 méthyl-4a hexahydrochrome cis) ; ce produit donne l'acétate 11b ; hydrogéné dans les mêmes conditions, l'alcool-lactone trans 8a donne l'alcool-éther attendu et son acétate (12a et 12b) ; il a été préférable

tableau II



de préparer l'acétate 8b selon la technique classique, de le réduire ensuite en son éther 12b qui, traité rapidement par une solution diluée de soude donne l'alcool 12a, hydroxy-5 oxa-1 méthyl-10 décaline trans (hydroxy-5 méthyl-4a hexa-hydrochromane trans).

L'oxydation chromique des éther-alcools 11a et 12a

doane les éther-cétones correspondantes méthyl-10 oxa-1 décalones-5 cis 13 et trans 14.

D'autre part, répétant le travail de EDWARD et FERLAND (52), nous avons hydrogéné le mélange de lactones méthyl-10 oxa-1 décalones-2 15 en oxa-1 méthyl-10 décalines cis et trans 16 et 17, qui peuvent être séparées par chromatographie sur colonne.

L'étude de la conformation de ces dérivés oxa-1 décaliniques sera abordée dans la seconde partie.

CHAPITRE IV

Monodioxalanne de la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3

Ce produit a été préparé, dans le cadre des tentatives de synthèse totale de céto-11 stéroïde, en vue de l'obtention du diène I, apportant le cycle B préformé, la

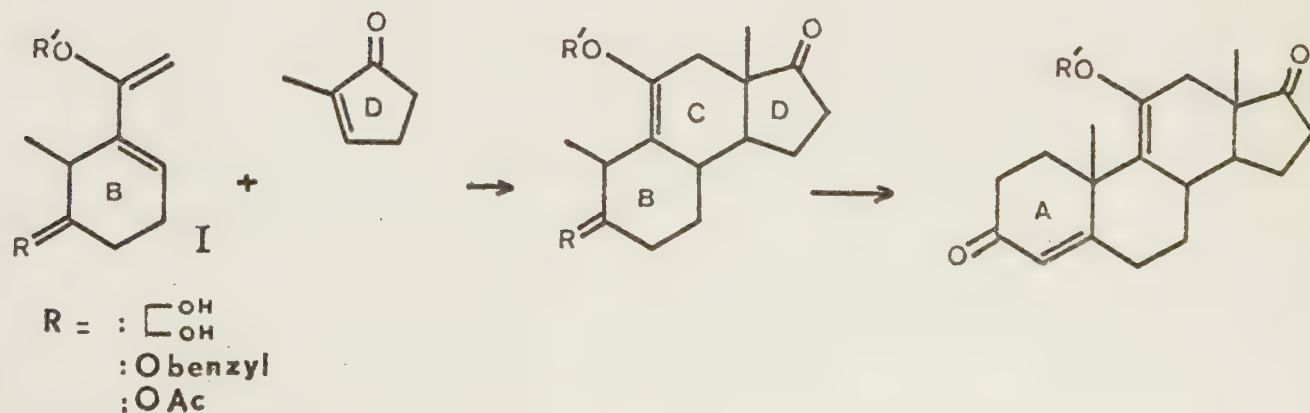


fig. 20

construction du cycle A à partir de la fonction cétone débloquée étant ensuite aisément réalisable.

Nous avons obtenu ce composé par réaction de l'éthyléneglycol sur la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3 en présence d'acide paratoluènesulfonique, selon la méthode de SALMI (53), cette technique a déjà été appliquée à des cyclohexanediones (54-56).

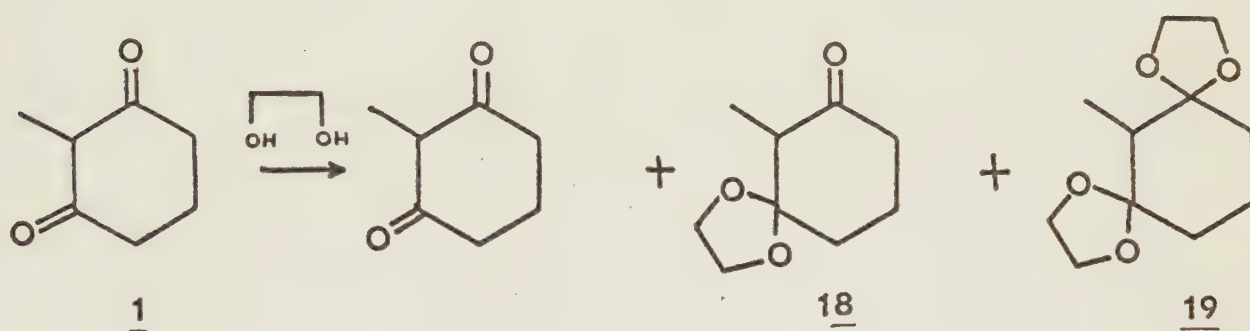


fig. 21

On obtient après réaction, une solution benzénique contenant en proportions sensiblement égales la dicétone de départ, le monodioxolanne 18 et le bisdioxolanne 19. La dicétone, peu soluble à froid dans le benzène, est séparée par filtration, le mélange de mono et bis dioxolanne est chromatographié sur alumine ; le bis dioxalanne peut être utilisé pour la repréparation du dérivé mono par une réaction d'équilibration avec la dicétone en présence d'acide paratoluène sulfonique.

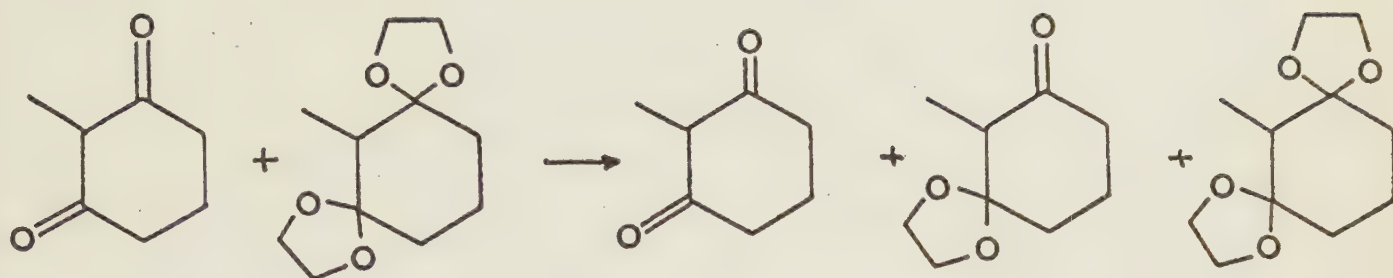


fig. 22

La réduction du monodioxolanne par le borohydrure de sodium dans le méthanol anhydre conduit à l'alcool correspondant 20a et à son acétate 20b; l'oxydation chromique de cet alcool redonnant 18. Nous avons préparé également son dérivé benzylique 21 par action du chlorure de benzyle en présence de potasse dans le dioxanne (57) ; le déblocage de la fonction acétal dans ce dernier composé ainsi que dans l'acétate 20b conduit à la méthyl-2 cyclohexène-2 one.

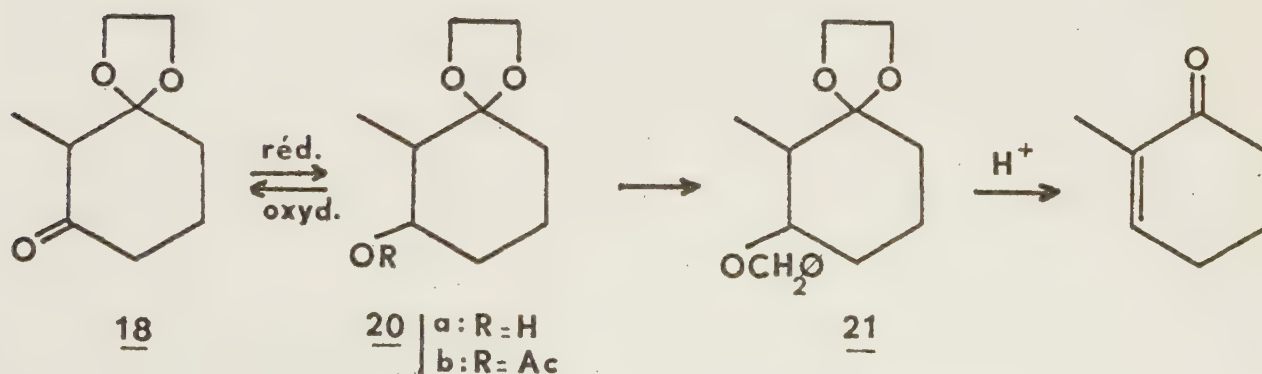


fig. 23

CHAPITRE V

Essais de réaction de WITTIG.

Des essais effectués au laboratoire ayant montré la faible réactivité des cétones α méthylées vis à vis de l'acide cyanhydrique, nous avons fait appel, afin de synthétiser des dérivés acétoxy cyclohexaniques ou acétoxy-5-décaliniques à une réaction de WITTIG.

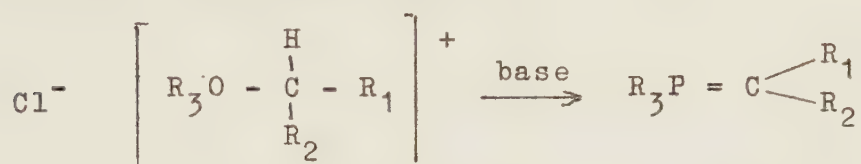


fig. 24

Cette réaction qui consiste en une condensation - élimination entre un phosphonium ylides et un aldéhyde ou une cétone (58-61) peut être schématisée comme suit :

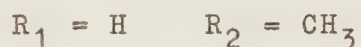


L'ylide est préparé par action d'une base forte sur un sel de phosphonium

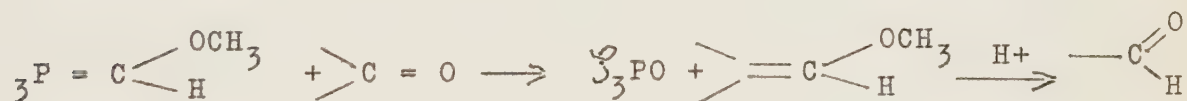
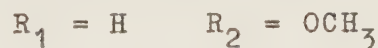


trois réactions de ce type ont été essayées sur chacun de nos produits.

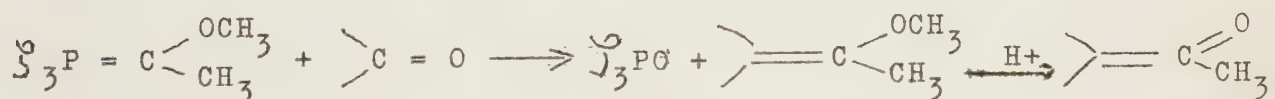
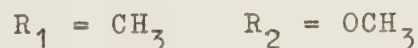
1°/ Réaction conduisant à un éthylidène (62)



2°/ Réaction menant à un aldéhyde (63)(64)



3°/ Réaction conduisant à une méthyl cétone (65)



Les sels de phosphonium ont été préparés par condensation entre la triphényl phosphine et l'iodure d'éthyle pour

la première réaction, le chloro diméthyl éther et l' α chloro-éthyl méthyl éther (66) pour les deux autres.

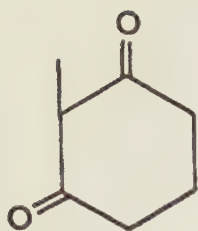


La technique générale que nous avons utilisé a été mise au point par COREY et ses collaborateurs (67) la base forte étant le méthyl sulfinyl carbanion résultant de l'action de l'hydrure de sodium sur le diméthyl sulfoxyde.

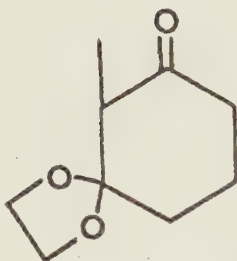


Après avoir expérimenté cette méthode sur des produits dont la réactivité vis à vis des ylides est connue (cyclohexanone, méthyl-2 cyclohexanone, benzophénone), nous l'avons appliquée aux cétones suivantes : méthyl-2 cyclohexane dione-1,3 1 et son monodioxolanne 18 ; méthyl-2 (β cyanoéthyl-2 cyclohexanedione-1,3 2, acétoxy-3, méthyl-2 (β cyanoéthyl)-2 cyclohexanone 10b, méthyl-10 oxa-1 décalinediones-2 cis 6 et trans 5.

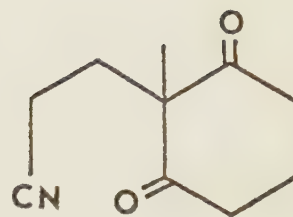
Tableau 3



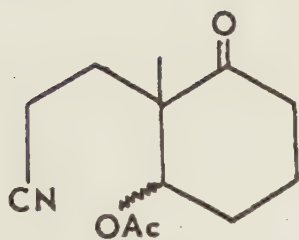
1



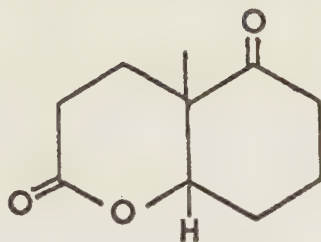
18



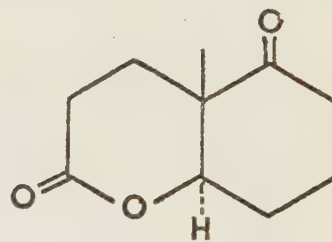
2



10b



6



5

Dans tous les cas, nous obtenons des produits de dégradation : il semble que ces échecs doivent être mis à l'actif de la base certainement trop forte : des expériences menées dans des conditions plus douces sont actuellement en cours au laboratoire.

- 1- F. WINTERNITZ et J. DIAZ , Tetrahedron, 1963 , 19 , 1747 .
- 2- R.B. TURNER , J. amer. chem. Soc. , 1950 , 72 , 579 .
- 3- Organic Synthèses , 41 , 56 .
- 4- I.N. NAZAROV et S.I. ZAV'YALOV , Zh. obshch. Khim. , J. gen. chem. (U.R.S.S.) , 1954 , 24 , 469 .
- 5- J.I. MUSER , J. amer. chem. Soc. , 1961 , 83 , 1146 .
- 6- H.O. HOUSE et M. SCHELENBAUM , J. org. chem. , 1963 , 28 , 34 .
- 7- J.T. EDWARD et J.M. FERLAND , Canad. J. Chem. , 1966 , 44 , 1317.
- 8- A.C. HUITRIC , J.B. CARR , W.F. TRAGER et B.J. NIST , Tetrahedron , 1963 , 19 , 2145 .
- 9- F.A.L. ANET, J. amer. chem. Soc. , 1962 , 84 , 1053 .
- 10- N.S. BHAGGA et D.H. WILLIAMS , Applications of N.M.R. spectroscopy in organic chemistry , HOLDEN-DAY inc. , 1964 .
- 11- J.F. Mc. CONNELL, A.McL. MATHIESON et B .P. SCHOENBORN , Tetrahedron letters , 1962 , 445 .
- 12- J. FRIDRICHSONS et A. Mc L. MATHIESON , Acta Crystallogr. , 1962 , 15 , 119 .
- 13- A. Mc L. MATHIESON et J.C. TAYLOR , Tetrahedron letters, 1961 , 590 .
- 14- A. Mc L. MATHIESON , Tetrahedron letters , 1963 , 81 .
- 15- H. WOLF , Tetrahedron letters , 1966 , 5151 .
- 16- E.L. ELIEL , N.L. ALLINGER , S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON , Conformational analysis , Interscience publishers , Inc. , NEW-YORK , 1965 .
- 17- C.Y. CH et R.J.W. LE FEVRE , J. chem. Soc. , 1965 , 3700 .
- 18- H.T. KALFF et E. HAVINGA , Rec. Tra. chim. Pays-Bas , 1966 , 85 , 467 .

- 19- N.L. ALLINGER , J. ALLINGER , L. WANG CHOW et G.L. WANG , J.
org. Chem. , 1967 , 32 , 522 .
- 20- C. ALTONA, H.R. BUYS , H.J. HAGEMAN et E. HAVINGA , Tetrahedron
1967 , 23 , 2265 .
- 21- J.L. IMBACH , R.A.Y. JONES , A.R. KATRITZKY et R.J. WYATT ,
J. chem. Soc. 1967 , (B) , 499 .
- 22- J. PETRISSANS , S. GROMB et J. DESCHAMPS , Bull. Soc. chim.
1967 , 4381 .
- 23- H. BODOT , A. LERAY et L. PUJOL , Bull. Soc, chim., 1968, 251.
- 24- E. BOCK , D. IWACHA , H. HUTTON et A. QUEEN , Canad. J. Chem.
1968 , 46 , 1645 .
- 25- C. ALTONA et A.P.M. VAN DER VEEK , Tetrahedron , 1968 , 24, 4377.
- 26- E.A. BRAUDE et F.C. NACHOD , Determination of organic structures by physical methods, Academic press Inc. (N.Y.), 1965, 390.
- 27- S. PATAT , The chemistry of the carbonyl group , Interscience
publishers , LONDON , 1966.
- 28- P. MAURET et J. PETRISSANS , C.R. Acad. Sci. , 1962 , 254 , 3662.
- 29- R.U. LEMIEUX et B. FRASER-REID , Canad. J. Chem. , 1965, 43, 1460.
- 30- G.E. BOOTH et R.J. OUELETTE, J. org. chem. , 1966, 31 , 544.
- 31- G.O. PIERSON et O.A. RUNQUIST, J. org. chem., 1968 , 33, 2572.
- 32- N.L. ALLINGER et H.M. BLATTER , J. org. chem. , 1962, 27, 1523.
- 33- P. DUFÉY , Thèse , 1967 , LYON .
- 34- J.W. SMITH , Electric dipole moments , BUTTERWORTHS Scientific
publication , LONDON , 1955 .
- 35- H.O. HOUSE , Modern synthetic reactions , W.A. BENJAMIN , Inc.
NEW-YORK , 1965 .
- 36- W.G. DAUBEN , G.J. FONKEN et D.S. NOYCE , J. amer. chem. Soc.
1956 , 78 , 2579 .
- 37- H.C. BROWN et H.R. DECK , J. amer. chem. Soc., 1965 , 87 , 5620.

- 38- A.V. KAMERNITZKY et A.A. AKHREM , Tetrahedron , 1962 , 18 , 705.
- 39- E.L. ELIEL et H. HAUBENSTOCK , J. amer. chem. Soc. , 1962 , 84 , 2363 .
- 40- J.C. RICHER , J. org. chem. , 1965 , 30 , 324 .
- 41- M.G. COMBE et H.B. HENBEST , Tetrahedron letters , 1961 , 404 .
- 42- D.M.S. WHEELER et M.M. WHEELER , J. org. chem., 1962 , 27 , 3796.
- 43- P. LASZLO et Z. WELVART , Bull. Soc. chim. , 1966 , 2412 .
- 44- J.C. JACQUESY , R. JACQUESY et J. LEVISALLES , Bull. Soc. chim., 1967 , 1649.
- 45- P. GENESTE et G. LAMATY, Bull. Soc. chim. , 1968 , 669 .
- 46- J.T. EDWARD et P.F. MORAND , Canad. J. chem. , 1960 , 38 , 1325 .
- 47- E. CASPI , W. SCHMID et BADAR TAQUI KHAN , J. org. chem. , 1961 , 26 , 3898 .
- 48- R.B. WOODWARD , F.E. BADER , H. BICKEL , A.J. FREY et R.W. KIER-STEAD , Tetrahedron , 1958 , 2 , 1 .
- 49- N.W. ATWATER et J.W. RALLS , J. amer. chem. Soc., 1960,82,2011.
- 50- E.S. GOULD, Mechanism and structure in organic chemistry , HORT, RINEHART and WINSTON (N.Y.) ,1959 .
- 51- J.T. EDWARD et J.M. FERLAND , Canad. J. chem. , 1966 , 44 , 1299.
- 52- J.T. EDWARD et J.M. FERLAND , Chem. and Ind., 1964 , 975.
- 53- E.J. SALMI , chem. Ber. , 1938 , 71 , 1803 .
- 54- P. COURTOT , Ann. chim. , 1963 , 197 .
- 55- R.H. JAEGER et H. SMITH , J. chem. Soc. , 1955 , 160 .
- 56- M.W. CRONYN et J.E. GOODRICH , J. amer. chem. Soc., 1952,74,3331.
- 57- J. CASTELLS , E.R.H. JONES , G.D. MEAKINS , S. PALMER et R.S. SWINDELLS , J. chem. Soc. , 1962 , 2912 .
- 58- M. SCHLOSSER et K.F. CHRISTMANN , Ann. chem. , 1967, 708 ; 1.
- 59- A.W. JOHNSON , ylidy chemistry , Academic press , NEW-YORK and LONDON , 1966 .

- 60- A. MAERCKER , Organic reactions , John Wiley and sons, Inc. ,
1965 , 14 , 270 .
- 61- H.J. BESTMANN Neuere methoden der präparativen organischen chemie, Weinheim/Bergstr. 1965 , band V .
- 62- A.M. KRUBINER et E.P. OLIVETO , J. org. chem. , 1966 , 24 .
- 63- G.WITTIG , W. BOLL et K. KRUCK , Chem . Ber. , 1962 , 95 , 2514.
- 64- S. LEVINE , J. amer. chem. Soc. , 1958 , 80 , 6150 .
- 65- D.R. COULSON , Tetrahedron letters , 1964 , 3323, .
- 66- R. RUBENCAMP , Ann. , 1884 , 225 , 269 .
- 67- R. GREENWALD , M. CHAYKOVSKY et E.J. COREY , J. org. chem., 1963 ,
28 , 1128 .
-

2° PARTIE

Etude par résonance magnétique nucléaire de la
conformation de méthyl-10 oxa-1 décalines cis.

La présence dans la cis décaline d'un ou de plusieurs groupements créant une dissymétrie dans la molécule modifie l'équilibre conformationnel en faveur d'une des trois formes que nous avons illustrées en prenant l'exemple classique de la méthyl-10 décalone-2 cis.

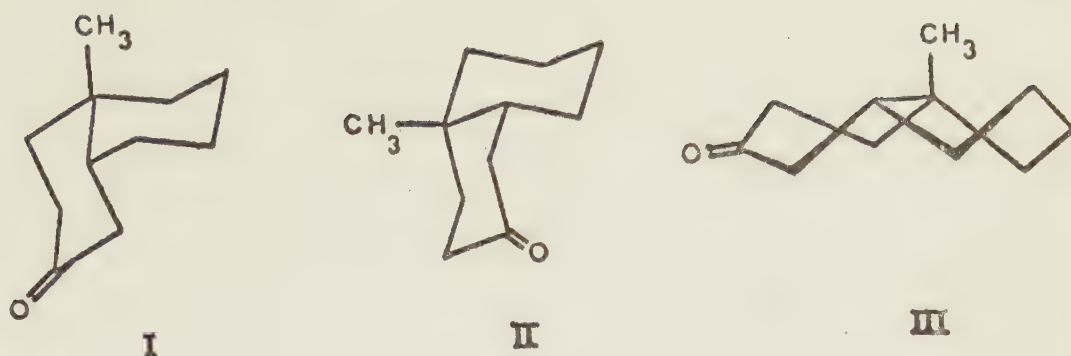


fig. 1

Formes "double chaise" I et II, appelées plus commodément "stéroïde" et "non-stéroïde" et la forme "double croisée" III, mise en évidence récemment (1).

Les conformations préférentielles des cis décalines, prévisibles par l'application des règles de l'analyse conformationnelle (2-10) ont été établies d'une manière plus formelle pour un certain nombre d'entre elles par des mesures de dispersion rotatoire et de dichroïsme circulaire (9)(11), par l'étude de leurs spectres de RMN (12)(15) ou par la confrontation des deux techniques (16).

La conformation préférentielle, ou, dans le cas d'un équilibre, les proportions en isomères de conformation peuvent être déduits, comme nous l'avons déjà vu de l'étude du signal du proton en 9 : ces conformations sont confirmées par l'étude du glissement chimique du méthyl en 10, par une application des règles d'additivité de ZURCHER et par une étude d'effet de solvant.

CHAPITRE I

Signal du proton en 9

I - Ethers décaliniques.

La configuration trans de la méthyl-10 oxa-1 décaline 17 est déduite de l'examen de son spectre de RMN : celui-ci présente en effet à 2,98 δ un quartet correspondant au proton angulaire en 9. Les constantes de couplage ($J_{9a8a} = 10$ Hz, $J_{9a8e} = 5$ Hz) sont caractéristiques d'une orientation axiale.

Entre 3,20 et 4,40 δ apparaît un ensemble de pics comprenant un large massif centré sur 4,04 δ (un proton) et une série de trois doublets centrée sur 3,47 δ dans les rapports des hauteurs 1 : 2 : 1, correspondant également à un proton. Cet ensemble de pics a été attribué au proton axial en 2 ;

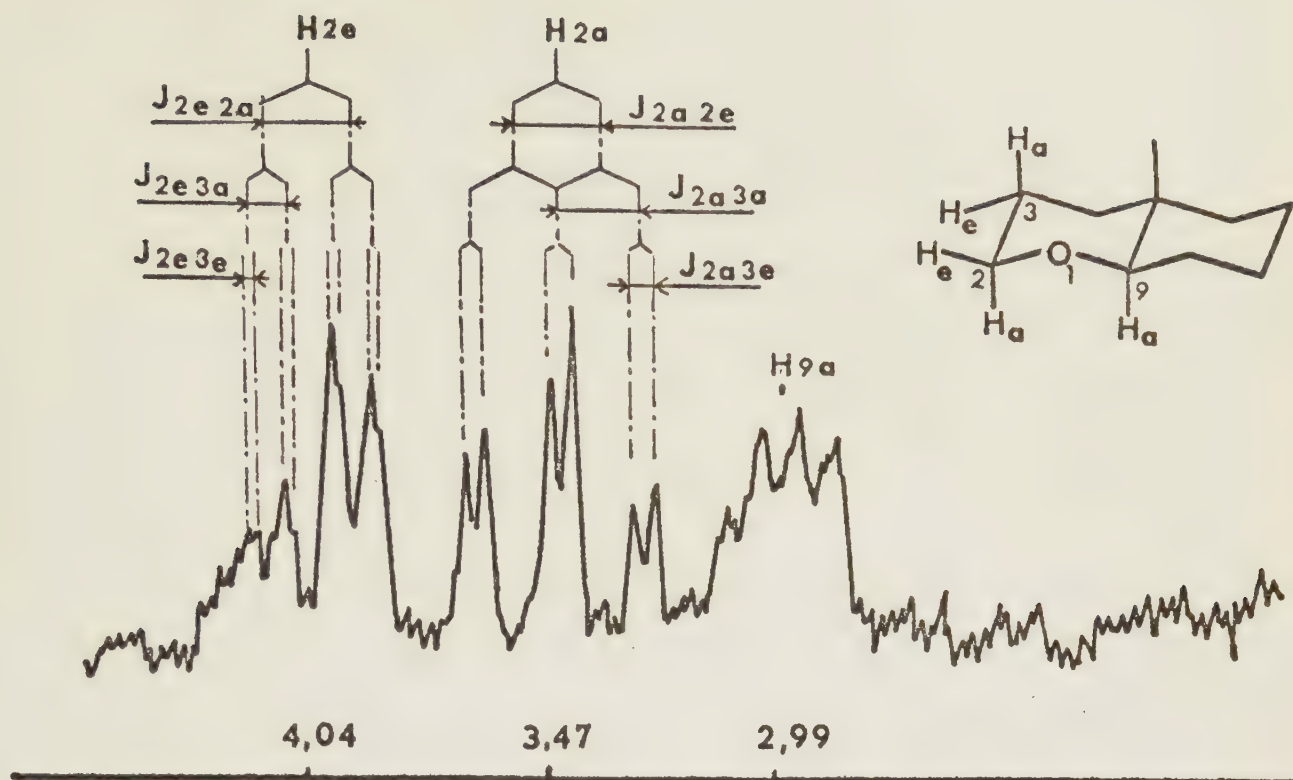


fig.2

celui-ci se trouve couplé avec le proton équatorial en 2 suivant un couplage géminé et avec les protons H_{3e} et H_{3a} : son signal, qui devrait être constitué de quatre doublets d'égale hauteurs est réduit à trois doublets dans les rapports 1:2:1 à la suite d'une valeur identique des couplages géminé et trans ($J_{2a2e} = J_{2a3a} = 11$ Hz).

Nous avons relevé dans la littérature un exemple de ce type (17).

Le multiplet centré à 4,04 δ a été attribué au

proton équatorial 2e ; il est déplacé vers les champs les plus bas, par rapport au proton axial, de 0,57 Hz, conformément à ce que l'on sait sur les protons en ~~c~~ d'une fonction oxa (18) : il se dédouble en deux massifs mal résolus séparés par une distance de 11 Hz, valeur du couplage géminé J_{2e2a} .

Les protons en 2 apparaissent sous ce même aspect dans les spectres de toutes les oxa-1 méthyl-10 décalines trans. hydroxy-5 12a, acetoxy-5 12b et céto-5 14 : les couplages J_{2a3a} et J_{2a2e} varient de 10,5 à 11,5 et le couplage J_{3e3a} de 4,5 à 5 Hz.

BOOTH a montré d'autre part (19) dans une étude en série cyclohexanique qu'un proton en position anti par rapport à une liaison C-O avait de faibles constantes de couplage. Il semble que ce phénomène permet d'expliquer les faibles valeurs que nous avons relevées pour le couplage entre le proton équatorial en 3 et le proton axial en 2, ($J_{2a3e} = 3$ Hz) et surtout celle du couplage J_{2e3e} , ce dernier étant de l'ordre de 1 Hz.

Dans le spectre de l'oxa-1 méthyl-10 décaline cis 16 le signal du proton en 9 apparaît à 3,15 δ sous la forme d'un pic délié de largeur à mi-hauteur 4,8 Hz ; il s'agit donc d'un proton équatorial couplé avec un proton axial 8a et un proton équatorial 8e : ce composé existe donc dans une conformation "stéroïde" unique.

Cette structure est confirmée par l'examen des signaux des protons en 2. Comme dans le spectre du dérivé trans, le signal du proton axial en 2 apparaît sous la forme de trois doublets, le sixième pic étant masqué par le fort signal du proton en 9.

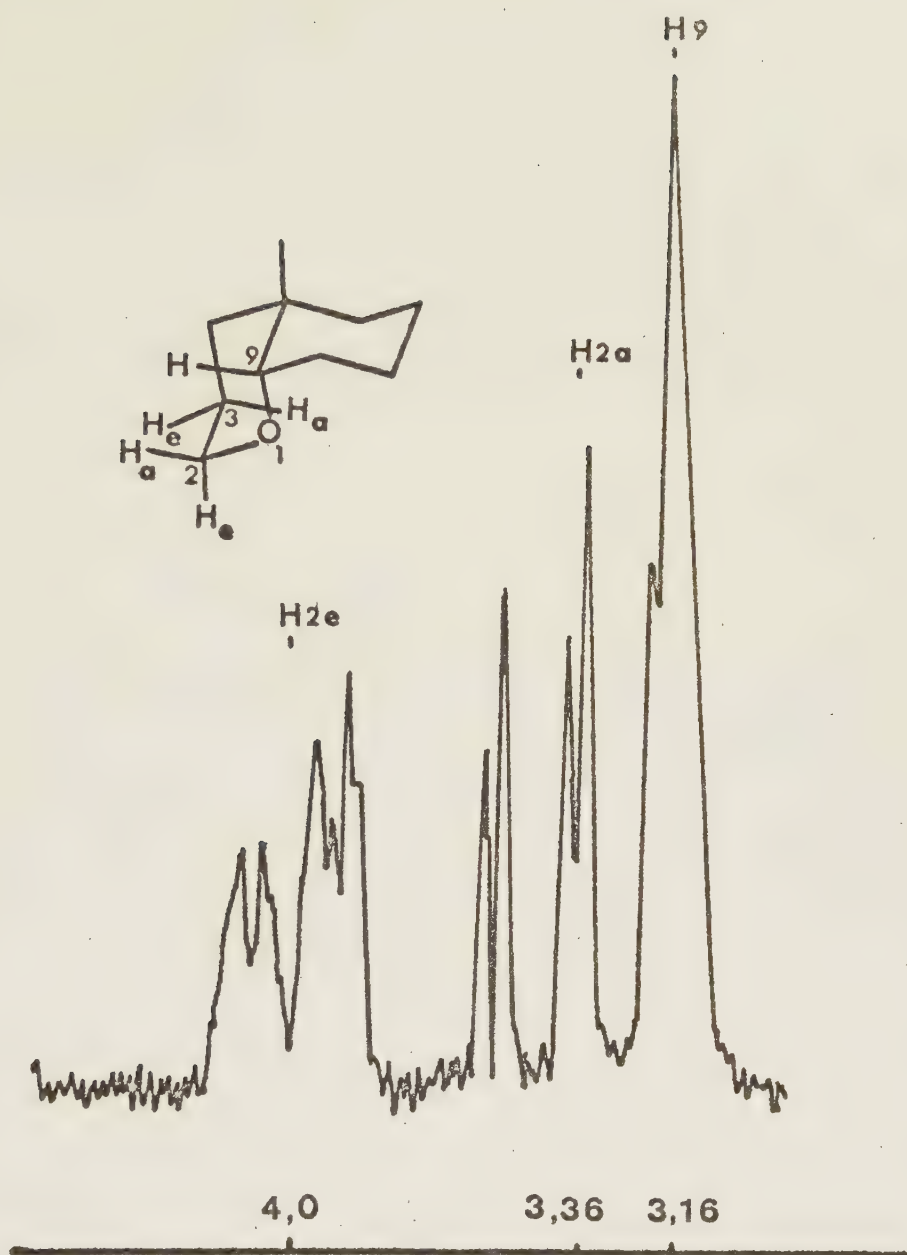


fig. 3

Il en résulte pour le cycle A une conformation chaise déjà admise pour le cycle pyranique (10) ; d'autre-
part l'examen des modèles moléculaires montre que le proton

axial en 8 est dans une position anti par rapport à la liaison O_1C_9 ce qui permet, d'une part d'expliquer la faible largeur à mi-hauteur du signal du proton en 9, d'autre part d'attribuer au cycle B une conformation chaise.

La différence d'énergie entre les deux formes présentes à l'équilibre peut être estimée à partir des valeurs des interactions données par la littérature.

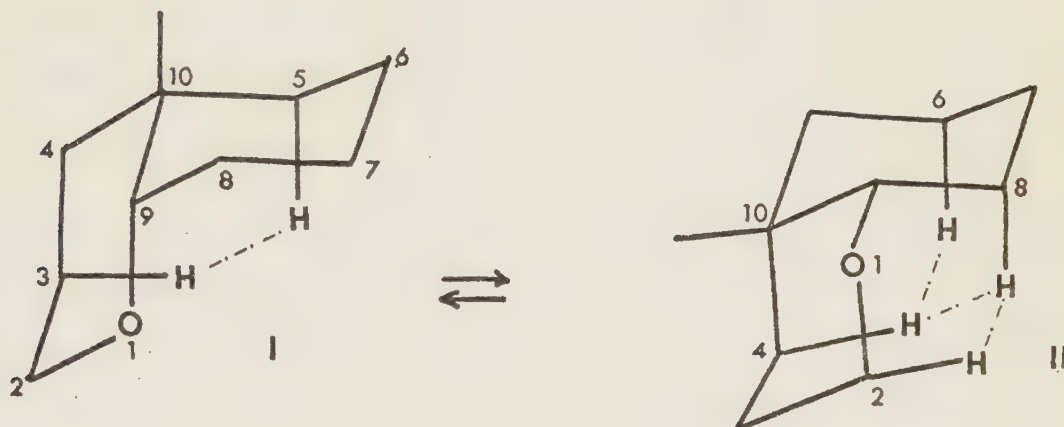


fig. 4

a) Le nombre d'interactions du type butane gauche est de 5 dans les 2 conformères de la méthyl-10 oxa-1 décaline soit :

3 interactions gauche	C - C	C - C
2 interactions	C - C	C - O

b) Interactions 1,3 diaxiales entre CH_3 et H

2 interactions dans I contre une dans le conformère II
soit une différence de 0,85 Kcal (10) en faveur de la forme I.

c) Interactions entre hydrogènes non liés

Nous notons une interaction de ce type dans I contre trois dans II : cependant celles-ci ne sont pas équivalentes : en effet si nous pouvons admettre que le remplacement dans la cis décaline du méthylène en 1 par un atome d'oxygène ne modifie pas la distance entre l'hydrogène en 4 et les hydrogènes en 6 et 8 (dans II) c'est à dire que celle ci reste égale à $2,3 \text{ \AA}$ (21), il n'en va pas de même de la distance entre l'hydrogène en 2 et l'hydrogène en 8 qui, par suite de la plus courte longueur de la liaison C-O, $1,41$ contre $1,53 \text{ \AA}$, peut être estimée à environ $2,1 \text{ \AA}$.

En utilisant la courbe Energie-distance proposée dernièrement par GENESTE et LAMATY (21) nous trouvons une énergie $H_2...H_8$ d'environ $2,6$ Kcal alors que les énergies entre les protons distant de $2,3 \text{ \AA}$ est de $0,75$ Kcal seulement. Il en résulte une différence d'énergie entre II et I.

$$E_{II} - E_I = 2,6 + x 0,75 - 0,85 = 2,5 \text{ Kcal}$$

correspondant à une proportion en conformère stéroïde de l'ordre de 99 p. cent.

Nous pouvons d'autre part conclure que le doublet libre de l'oxygène occupe un volume plus faible que l'atome d'hydrogène ce qui semble maintenant admis (20)(22).

Méthyl-10 oxa-1 décalone-5 cis 12 :

Le signal du proton angulaire apparaît ici à $3,59 \delta$ avec une largeur de 5 Hz : ce produit existe donc sous la forme "stéroïde" : la partie du spectre correspondant aux protons en

2 est semblable à celle de l'oxa décaline correspondante (ensemble de 6 pics formés de 3 doublets, centré sur 3,48 δ).

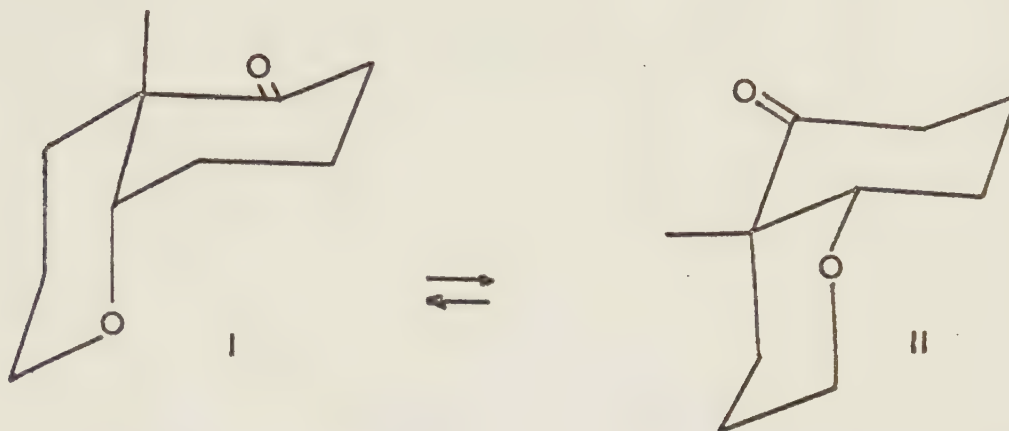


fig. 5

Dans ce cas, l'introduction en d'une fonction cétone supprime dans le conformère stéroïde l'interaction $H_3 \dots H_5$, la différence $E_{II} - E_I$ est de 3,25 Kcal, soit une proportion en conformère stéroïde de 99,5 p. cent.

hydroxy-5 méthyl-10 oxa-1 décaline cis 11 :

Ce composé venant de la réduction lactone $\rightarrow$ éther de la lactone-alcool 9a (voir première partie), il est évident que le groupement hydroxyle aura dans le produit formé la même orientation que dans le produit de départ, à savoir hydroxyle en 5 trans par rapport au méthyle en 10.

Les différentes interactions intervenant dans les deux isomères de conformation soit portées dans le tableau ci-après :

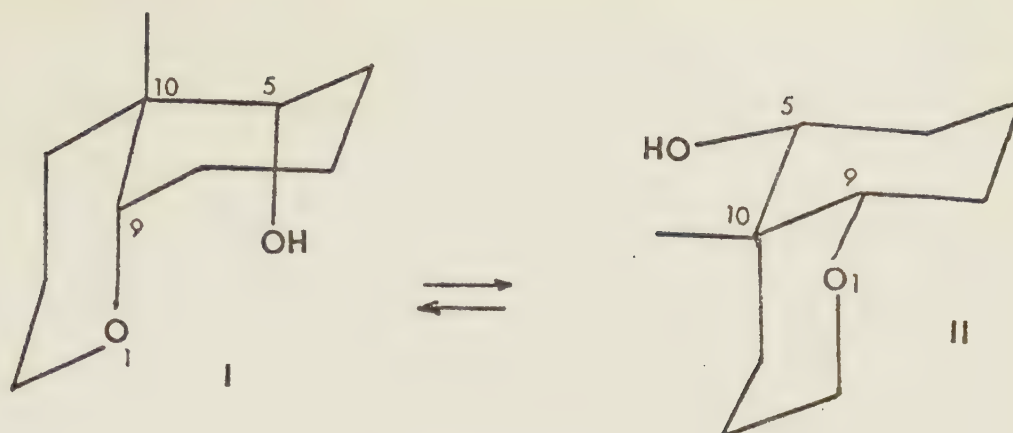


fig. 6

Interactions		Conformère I		Conformère II	
Nature	Valeur Kcal/mole (10)	Nb	Kcal	Nb	Kcal
1,3 H : CH ₃	0,85	2	1,70	1	0,85
H ₄ ...H ₆ ou H ₈	0,75	0		2	1,50
H ₂ ... H ₈	2,5	0		1	2,50
1,3 H : OH	0,35	1	0,35	0	
1,3 OH, C ₉ O ₁	1,9 *	1	1,90	0	
1,3 OH C ₃ C ₄	2,1 *	1	2,10	0	
Interactions gauches					
C-C C-C	0,85	3	2,55	3	2,55
C-C C-O	0,35	5	1,75	4	1,40
			10,35		8,80

* l'interaction 1,3 entre le OH axial en 5 et la liaison C₉-O₁ du cycle lactonique a été assimilée à une interaction 1,3 OH...OH. De même, l'interaction 1,3 OH... C₃C₄ a été assimilée à une interaction 1,3 OH...CH₃

La différence d'énergie $E_I - E_{II}$ est de 1,55 Kcal mole, soit une proportion théorique de 92 p. cent en conformère "non stéroïde".

Or, l'examen du spectre de R.M.N. de ce produit montre qu'il existe sous la forme d'un équilibre conformationnel, en effet le signal du proton en 9 apparaît à 3,3 δ sous la forme d'un large triplet de largeur à mi-hauteur 8 Hz.

D'autre part, les signaux des protons en 2 ne peuvent plus être distingués, ils apparaissent sous la forme d'un très large massif compris entre 3,1 et 4,5 δ correspondant à deux protons; la coalescence de ces signaux confirme l'existence d'un équilibre en faveur du conformère "stéroïde".

Cette préférence peut s'expliquer par la formation d'une liaison hydrogène entre la fonction hydroxyle en 5 et la fonction oxa en 1. On trouve des liaisons de ce type dans tétrahydropyran-3 ol et le 1,3 dioxanne 5-ol (10).

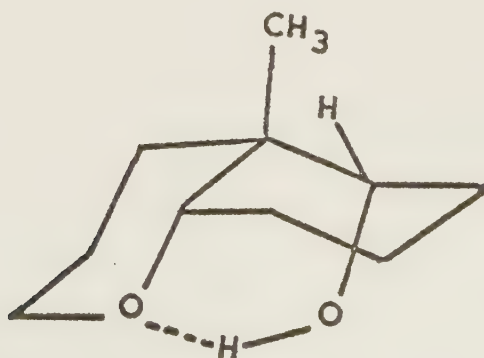


fig. 7

L'acétate de ce produit 11b dans lequel ne peut se former aucune liaison hydrogène, existe dans la conformation "non-stéroïde" thermodynamiquement favorisée, son spectre de RMN présente le signal du proton en 9 à 3,33 δ : la largeur à mi-hauteur de ce pic est de 16,5 Hz caractéristique d'un proton axial par rapport au cycle B.

Les proportions en conformères "stéroïde et "non-stéroïde" dans l'alcool 11a peuvent être évaluées en utilisant la méthode des largeurs de bande, méthode d'un emploi courant dans l'étude des équilibres conformationnels (9)(23-26), que nous rappellerons sommairement.

Considérons les conformères I et II intervenant dans l'équilibre (fig. 6) : soient L_I et L_{II} les largeurs à mi-hauteur des signaux du proton en 9 dans les conformères I et II ; si, à l'équilibre N_I et N_{II} sont les proportions respectives en chacun des conformères, la largeur du signal du proton en 9 sera :

$$l = N_I L_I + N_{II} L_{II}$$

En l'absence de molécules bloquées, dans le cas considéré, les largeurs à mi-hauteur des protons dans les formes limites peuvent être relevées sur des produits semblables existant dans des conformations uniques.

Ainsi, la largeur à mi-hauteur du signal dans le conformère "non-stéroïde" sera relevées sur l'acétate 11b (16,5 Hz) et la largeur à mi hauteur du proton dans la conformation "stéroïde" est tirée du spectre de l'oxa décaline cis correspondante 16 (soit 4,8 Hz) la largeur mesurée étant de 8 Hz, nous en tirons, si x est la proportion en conformère stéroïde ;

$$8 = x \cdot 4,8 + (1-x) \cdot 16,5$$

soit $x = 72,5$ p. cent.

cette proportion sera confirmée plus loin, suivant une étude identique, par l'examen des signaux des méthyles angulaires.

II Lactones décaliniques.

Dans la première partie de ce travail nous avons vu que la lactone-cétone cis 6 existait essentiellement sous la forme "stéroïde", le proton en 9 ayant une largeur à mi-hauteur de 6 Hz, le calcul de la différence d'énergie entre les deux conformères permet de vérifier ce résultat.

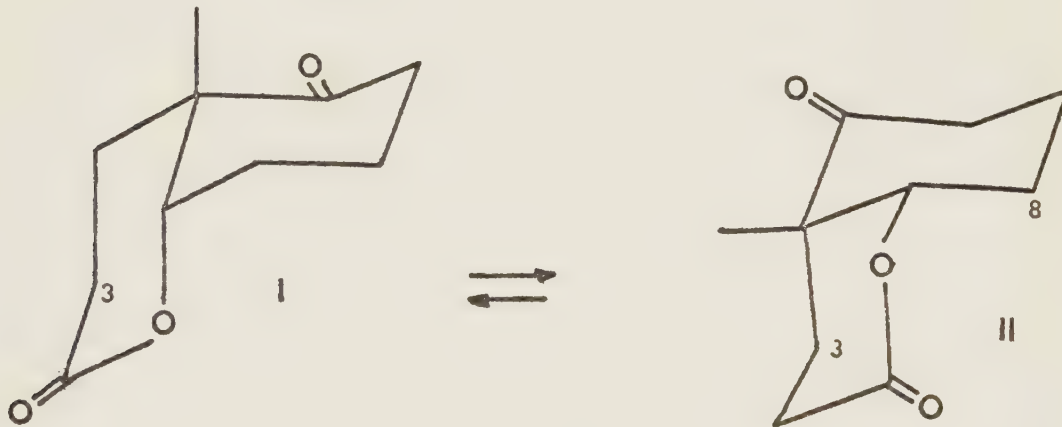


fig. 8

L'examen des modèles moléculaire montre que le cycle lactonique adoptera dans la forme "non-stéroïde" une conformation "demi-chaise" ; la conformation bateau provoquant une très forte interaction $H_{3a} H_{8a}$ en réduisant la

distance entre ces deux atomes à $1,8 \text{ \AA}$ environ.

Le nombre d'interactions sera réduit

pour I à 2 interactions $1,3 \text{ CH}_3 \dots \text{H}$ soit $2 \times 0,85 = 2,7 \text{ Kcal}$
 et pour II à 1 interaction $1,3 \text{ CH}_3 \dots \text{H}$ soit $0,85 \text{ Kcal}$
 et 2 interactions entre le proton axial en 4 et les deux
 protons axiaux en 6 et 8 soit $2 \times 0,75 = 1,50 \text{ Kcal}$.

La différence $E_{II} - E_I$ est donc de 650 cal/mole
 soit une proportion théorique de 75 p. cent en conformère
 stéroïde : or le signal du proton en 9 ainsi que l'application
 des règles d'additivité de ZURCHER et une étude d'effet de
 solvant ne laissent planer aucun doute sur la conformation
 exclusivement "stéroïde" de ce produit ; nous pensons que
 l'introduction de la fonction cétone, raccourcissant les
 distances entre les carbones C_5 C_9 et C_5 C_6 augmente les
 interactions entre les proton H_4 et les protons axiaux en 6
 et 8.

Lactone - alcool - cis 8a :

La conformation non stéroïde a été établie pour ce
 produit ; comme pour le méthyl-10 oxa-1 décalol, l'introduction
 de la fonction hydroxyle trans par rapport au méthyle entraîne
 pour la forme "stéroïde" I
 - une interaction $1,3$ diaxiale entre l'hydroxyle et la liaison
 $C-O$ assimilée à l'interaction diaxiale $1,3 \text{ OH} \dots \text{OH}$ soit $1,9$
 Kcal/mole ;

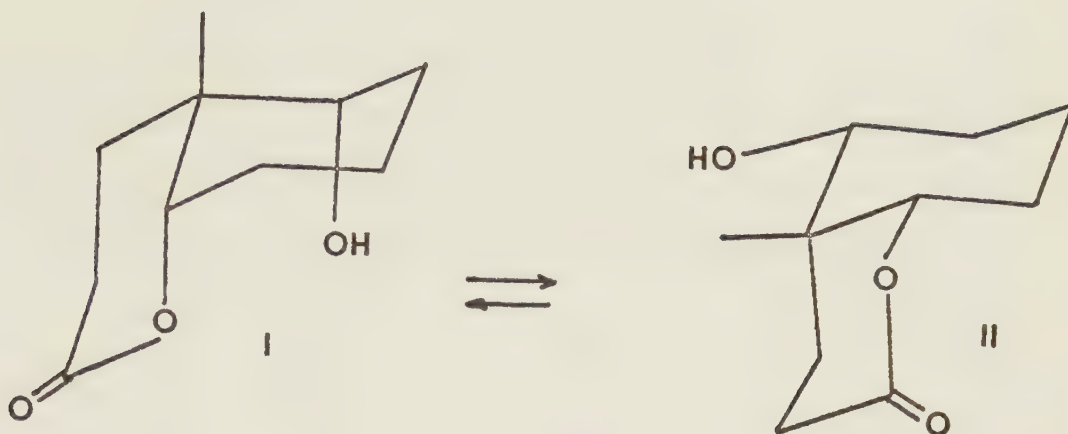


fig. 9

- une interaction diaxiale 1,3 H...OH soit 0,35 Kcal/mole
- 3 interactions gauches C-C, C-O soit $3 \times 0,35 = 1,05$

les interactions dans la forme "non-stéroïde" II se réduisent à 2 interactions gauche C-C, C-O soit 0,70 Kcal/mole.

La différence d'énergie entre ces deux formes sera

$$E_I - E_{II} = 1,9 + 0,35 + 1,05 - 0,650^* - 0,7 = 1,950 \text{ Kcal/mole}$$

ce qui correspond à une proportion en conformère "non-stéroïde" de 96 p. cent.

* différence d'énergie entre les deux conformères non hydroxylés (voir plus haut).

Acétate et phényl-uréthane de la lactone alcool cis 8a.

L'étude des spectres de RMN de ces deux dérivés présente un intérêt certain : le signal du proton en 9 a une largeur de 13,5 Hz dans l'acétate et 11,5 Hz dans le phényluréthane d'autre part, le signal du proton en α du groupement ester a une largeur identique à celle du proton en 9 prouvant que ces deux hydrogènes ont des constantes

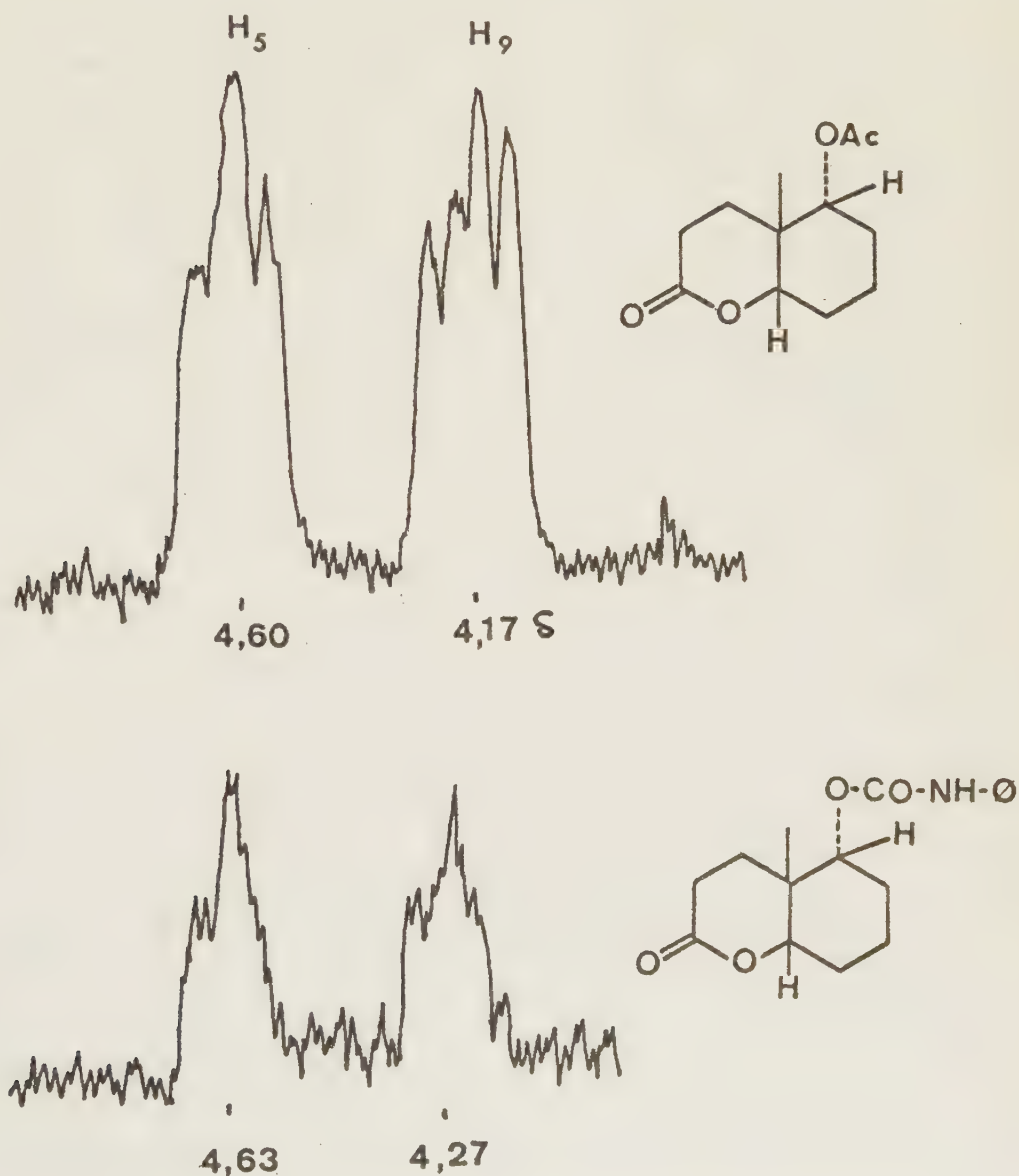


fig. 10

de couplage identiques avec les protons vicinaux en 8 et en 6 ce qui exclue une forme croisée pour le cycle B.

La seule conclusion reste donc que nous avons affaire à un équilibre conformationnel entre les formes "stéroïde" et "non-stéroïde".

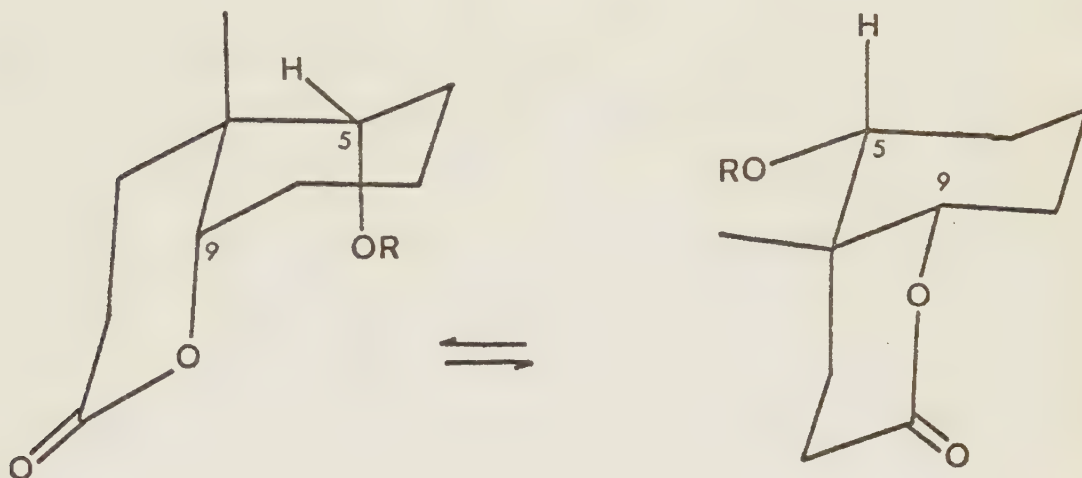


fig.11

Il est d'ailleurs possible d'évaluer les proportions en conformères présents dans cet équilibre par la méthode des largeurs de bande et la méthode des glissements chimiques.

Les largeurs du signal du proton en 9 des formes limites sont mesurées sur des conformères de structure connue : la lactone cétone cis 5 donne 6,5 Hz pour la largeur de bande dans la forme stéroïde ; la lactone-alcool cis donne 15,5 Hz pour la largeur dans la forme "non-stéroïde".

Si x est la proportion en conformère "non-stéroïde" nous aurons

$$13,5 = 6,5 (1-x) + 15,5$$

soit $x = 78$ p. cent pour l'acétate.

de même :

$$11,5 = 6,5 (1-x) + 15,5 x$$

$x = 58$ p. cent pour le phényl urethane.

Méthode des glissements chimiques :

Un proton équatorial apparaissant à des champs plus bas qu'un proton axial (0,4 0,5 ppm en moyenne), le signal d'un proton qui, à la suite d'un équilibre conformationnel rapide adopte alternativement ces deux orientations, aura une position intermédiaire entre les glissements chimiques des formes limites cette position dépendra du poids statistique de chacune des deux formes.

Si δ_a est le glissement du proton axial présent à x p. cent dans l'équilibre et si δ_e est le glissement du proton équatorial présent à $100-x$ p. cent dans l'équilibre le glissement δ du signal sera donné par :

$$\delta = \delta_a x + \delta_e (100-x) \text{ p. cent}$$

De la même manière que pour les largeurs de bande, les valeurs des glissements chimiques des formes limites seront relevées sur les spectres de dérivés dont la conformation est unique.

En nous appuyant sur le fait que, dans la série trans la position du signal du proton en 9 ne varie pas lorsque l'on passe de l'alcool à l'acétate et au phényl urethane

(respectivement 4, 4,0 et 4,04 δ), il est possible d'admettre que si, dans la série cis la conformation "non-stéroïde" se conservait, le proton en 9 apparaîtrait à la même position que dans l'alcool c'est à dire à 4,07 δ .

En admettant d'autre part que la fonction en 5 (carbonyle ou hydroxyle) est sans influence sur le signal du proton équatorial en 9, nous prendrons, pour le glissement chimique du proton dans la forme "stéroïde", celui de la lactone-cétone, c'est à dire 4,58 δ .

Le signal du proton en 9 apparaissant dans l'acétate 9b à 4,17 δ et à 4,27 δ dans le phényl urethane nous obtenons

$$4,17 = 4,58 (1-x) + 4,07 x$$

soit 80 p. cent en conformère "non-stéroïde" pour l'acétate (contre 78 p. cent par la méthode des largeurs de bande) et 60 p. cent pour le phényl urethane (contre 62,3 p. cent).

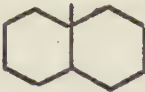
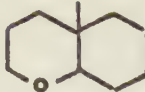
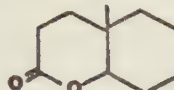
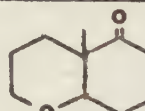
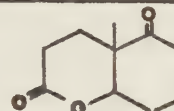
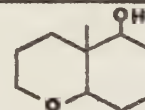
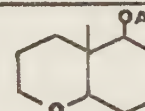
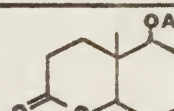
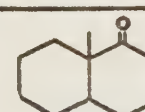
Il reste, d'autre part, que nous sommes dans l'impossibilité d'expliquer l'existence d'un tel équilibre fortement démenti par les règles de l'analyse conformationnelle.

CHAPITRE II

Règles d'additivité de ZURCHER.

Dans une étude parrésonance magnétique nucléaire d'un certain nombre de stéroïdes, SHOOLERY et ROGERS (27) montraient que le glissement chimique des protons des méthyles angulaires était extrêmement sensible à la nature et à la position des différents groupes fonctionnels présents dans la molécule et que les effets de ces substituants étaient additifs : cette étude était reprise par ZURCHER (28)(29) et par différents auteurs (30, réf. citées).

Dans le tableau suivant ont été groupés les glissements chimiques exprimés en Hz du méthyle angulaire d'un certain nombre de décalines dont la conformation a été établie avec certitude ; le glissement chimique de la conformation préfé-

	composé	conformation			références
		stéroïde	non stéroïde	trans	
I		58			(54)
II		<u>53,25</u>	65,75	58	
III		<u>64,5</u>	65,75	58	
IV		<u>66,25</u>	76,4	74,5	
V		<u>77</u>	76,4	74	
VI		52,25 $\rightleftharpoons$ 71,5 58			57
VII		63,5	<u>71,5</u>	57	
VIII		58,25	<u>67</u>	61	
IX		69,5	$\rightleftharpoons$ 67 69	61,5	
X		<u>71</u>	68,3	67	(16) (55)
XI		62	<u>71,6</u>	62,9	(12) (13)
XII		74,75	<u>81,9</u>	80	(14)

rentielle a été souligné : nous avons placé en regard le glissement chimique de la conformation non favorisée, calculé en appliquant les règles d'additivité de ZURCHER.

Il est possible de calculer ainsi les contributions apportées par les différentes fonctions au glissement chimique du méthyle en 10.

La contribution de la fonction cétone en 5, en série trans, sera donnée par différence entre le glissement chimique de IV trans, diminué du glissement chimique de II trans.

$$\begin{aligned}\Delta C = 0 \text{ en } 5 &= \delta_{IV} (\text{tr}) - \delta_{II} \text{ tr} = 74,5 - 58 = 16,5 \text{ Hz de même} \\ &= \delta_{V} (\text{tr}) - \delta_{III} \text{ tr} = 74 - 58 = 16\end{aligned}$$

Les produits X, XI, XII, valeurs tirées de la littérature, donnent :

$$\begin{aligned}\delta_X (\text{tr}) - \delta_I (\text{tr}) &= 67 - 50 = 17 \text{ Hz} \\ \delta_{XII} (\text{tr}) - \delta_{XI} (\text{tr}) &= 80 - 62,9 = 17,1 \text{ Hz}\end{aligned}$$

La contributions de la fonction cétone en 5, en série cis "stéroïde", sera donnée par :

$$\begin{aligned}\Delta C &= 0 \text{ en } 5 (\text{stéroïde}) \\ \delta_{IV} (\text{cis} - \text{st}) - \delta_{II} (\text{cis} - \text{st}) &= 66,25 - 53,25 = 13 \text{ Hz} \\ \text{et } \delta_V (\text{cis} - \text{st}) - \delta_{III} (\text{cis} - \text{st}) &= 77 - 64,5 = 12,5 \text{ Hz} \\ \text{soit une valeur moyenne de } &12,75 \text{ Hz.}\end{aligned}$$

Cet incrément permet de calculer la valeur du glissement chimique de la méthyl-10 décalone-5 cis "stéroïde" soit $58 + 12,75 = 70,75$; la valeur mesurée étant de 71 Hz ; ce résultat confirme celui que DJERASSI et ses collaborateurs (16) avaient établi, par des mesures de dichroïsme circulaire,

à savoir que la mméthyl-10 décalone 5 cis existe sous la forme "méthyle axial par rapport à la fonction cétone" (*)

Cette contribution (12,75 Hz) de la fonction cétone en 5 en série cis, permet également de claculer le glissement chimique dans la dicétone XII cis, supposée "stéroïde", à partir de la valeur de 62 Hz calculée par WILLIAMSON (13) pour le glissement chimique de XI "stéroïde".

Nous obtenons : $\delta_{\text{XII cis - st}} = 62 \text{ Hz} + 12,75 = 74,75 \text{ Hz}$, le glissement chimique mesuré pour XII cis étant de 81,9 Hz, Ce produit existe certainement sous la forme "non-stéroïde. Nous pouvons en déduire la contribution de la fonction cétone en 5 en série "non-stéroïde" qui sera de : $81,9 - 71,6 = 10,3$ et par là, le glissement chimique de X "non-stéroïde" que l'on obtiendra en rajoutant cet incrément au glissement chimique de la méthyl-10 décaline cis, I, soit : $50 + 10,3 = 68,3 \text{ Hz}$.

CONTRIBUTION DE LA FONCTION LACTONE.

Série trans

$$\delta_{\text{III (tr)}} - \delta_{\text{I (tr)}} = 58 - 50 = 8$$

$$\delta_{\text{V (tr)}} - \delta_{\text{X (tr)}} = 74 - 67 = 7$$

$$\Delta \text{ lactone moyen (tr)} = 7,5 \text{ Hz.}$$

Série cis stéroïde.

$$\delta_{\text{III (st)}} - \delta_{\text{I (st)}} = 64,5 - 58 = 6,5$$

$$\delta_{\text{V (st)}} - \delta_{\text{X (st)}} = 77 - 71 = 6$$

$$\Delta \text{ lactone (cis st)} = 6,25 \text{ Hz}$$

(*) La conformation "non-stéroïde" que DJERASSI attribue à sa méthyl-10 décalone-4 cis correspond à la conformation "stéroïde" de ce même produit selon la nomenclature adoptée ici.

CONTRIBUTION DE LA FONCTION OXA EN 1

Série trans

$$\delta_{II} \text{ (tr)} - \delta_I \text{ (tr)} = 58 - 50 = 8$$

$$\delta_{IV} \text{ (tr)} - \delta_X \text{ (tr)} = 74,5 - 67 = 7,5$$

$$\Delta_{\text{oxa-1}} \text{ (tr)} = 7,75 \text{ Hz}$$

Série cis stéroïde

$$\delta_{II} \text{ (st)} - \delta_I \text{ (st)} = 53,25 - 58 = -4,75$$

$$\delta_{IV} \text{ (st)} - \delta_X \text{ (st)} = 66,25 - 71 = -4,75$$

$$\Delta_{\text{oxa}} \text{ (st)} = -4,75 \text{ Hz.}$$

La contribution de la fonction hydroxy-5 en série trans sera donnée par :

$$\Delta_{5\beta\text{OH}} = \delta_{VII} \text{ tr} - \delta_{III} \text{ tr} = 57 - 58 = -1$$

$$= \delta_{VI} \text{ tr} - \delta_{II} \text{ tr} = 57 - 58 = -1$$

$$\Delta_{5\beta\text{OH}} \text{ moyen} = -1 \text{ Hz}$$

celle de la fonction acétoxy en 5 β (équatorial par rapport au cycle B) par :

$$\delta_{VIII} \text{ tr} - \delta_{IX} \text{ tr} = 61 - 58 = 3$$

$$\delta_{IX} \text{ tr} - \delta_{III} \text{ tr} = 61,5 - 58 = 3,5$$

$$\Delta_{5\beta\text{oAc}} = 3,25 \text{ Hz.}$$

D'autre part, la différence entre le glissement chimique de la lactone trans et le glissement chimique de la décalone-2 trans correspondre et constante, et sera donnée par :

$$\delta_{III} \text{ tr} - \delta_{XI} \text{ tr} = 58 - 62,9 = -4,9$$

$$\text{et } \delta_V \text{ tr} - \delta_{XII} \text{ tr} = 74 - 80 = -6$$

$$\Delta_{\text{lactone}} - \Delta_{\text{céto 2}} = 5,5 \text{ Hz.}$$

Ces contributions vont nous permettre de calculer les glissements chimiques des conformations non favorisées.

L'examen des modèles moléculaires montre que, en série "non-stéroïde", le méthyle en 10 occupait la même position par rapport au cycle A que dans la série trans,

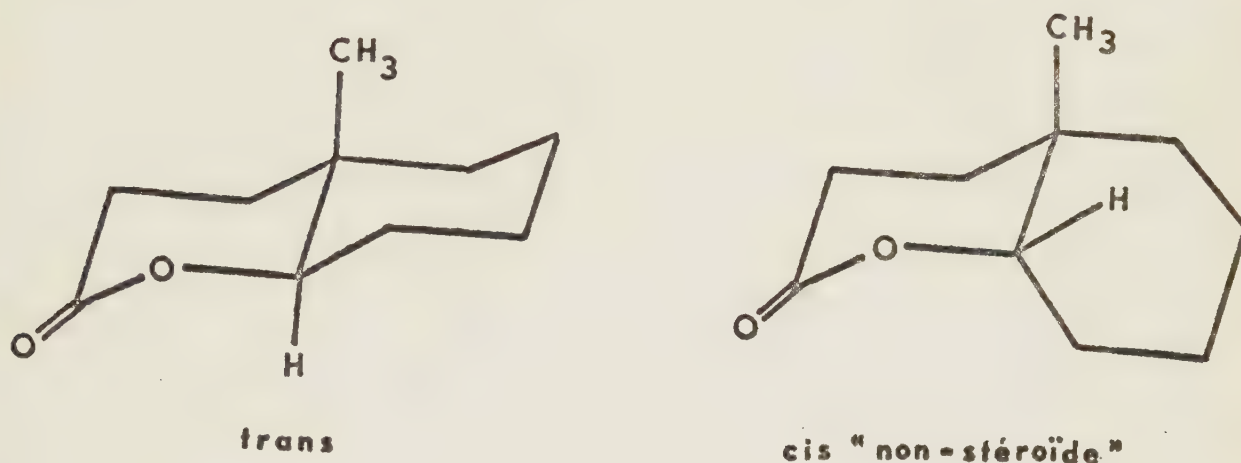


fig. 12

la contribution apportée par une fonction portée par le cycle A sera la même en série "non-stéroïde" et en série trans ; ainsi le glissement chimique du méthyle de II "non-stéroïde", sera obtenu en ajoutant au glissement de la cis décaline, la contribution de la fonction oxa-1 en série trans, soit $58 + 7,75 = 65,75$ Hz.

De la même manière le glissement de III cis non stéroïde sera donné par I + contribution de la fonction lacton

en série trans, soit : $50 + 7,5 = 65,5$ Hz. Cette valeur peut être calculée d'une autre façon, en ajoutant au glissement chimique de XI cis, que l'on sait être non-stéroïde, $- 5,5$ Hz, différence entre $\triangle$ lactone et $\triangle$ céto 3 en série trans. On trouve : $71,6 - 5,5 = 66,1$ Hz.

Le glissement chimique de V (non st) sera obtenu d'une manière identique, en ajoutant $-5,5$ Hz au glissement de XII (non st), ce qui donne : $81,9 - 5,5 = 76,4$ Hz.

Il est à remarquer que les contributions de la fonction lactone et de la fonction oxal, sont pratiquement égales en série trans et par suite en série "non-stéroïde", ce qui permet d'attribuer à IV (non st) le même glissement chimique qu'à V (non st), soit : $76,4$ Hz ; il en va de même pour VI (non st), qui aura le même glissement chimique de VII (non st), c'est à dire $71,5$ Hz et pour IX (non st) à qui l'on peut attribuer le même glissement que VIII dont la conformation "non-stéroïde" a été établie avec certitude.

Dans la conformation "stéroïde" les composés VI, VII VIII, IX ont leur fonction hydroxy ou acétoxy orientée axialement par rapport au cycle B ; la contribution d'un hydroxyle axial sur le glissement chimique d'un méthyle en α axial est de $+ 1$ Hz (valeur donnée par la littérature (29) ; celle d'un acetoxy axial est de 5 Hz (29) ; ces contributions nous permettront de calculer les glissements chimiques de ces conformations.

$$\delta_{IX \text{ st}} = \delta_{III \text{ st}} + 5 = 64,5 + 5 = 69,5 \text{ Hz}$$

$$\delta_{VIII \text{ st}} = \delta_{II \text{ st}} + 5 = 53,25 + 5 = 58,25 \text{ Hz}$$

$$\delta_{VII \text{ st}} = \delta_{III \text{ st}} + 1 = 64,5 + 1 = 65,5 \text{ Hz}$$

$$\delta_{VI \text{ st}} = \delta_{II \text{ st}} - 1 = 53,25 + 1 = 54,25 \text{ Hz}$$

Cette dernière valeur permet de retrouver les proportions respectives en conformères "stéroïde" et "non-stéroïde" dans l'équilibre de l'hydroxy-5 oxa-1 méthyl-10 décaline cis (VI)

$$58 = 54,25 x + 71,5 (1-x)$$

nous trouvons une proportion de 77 p. cent en conformère stéroïde ; la méthode des largeurs de bande (voir plus haut) avait conduit à un résultat du même ordre (72 p. cent).

En conclusion, cette étude nous a permis de calculer, à partir de décalines cis de conformation privilégiées, un certain nombre de constantes de déplacement pouvant être utilisées dans les études d'analyse conformationnelle.

CHAPITRE III

Etude d'effet de solvant sur les méthyl-10 oxa-1 décalines.

De nombreuses études (30) (32-53) ont montré que le changement de solvant, deutériochloroforme-benzène, affectait différemment les méthyles ou les protons situés en α d'un groupement carbonyle, les signaux des méthyles ou protons axiaux sont fortement déplacés vers les champs forts, les signaux des méthyles ou protons équatoriaux ne sont pratiquement pas modifiés.

Cet effet de solvant a été étudié en particulier pour des molécules possédant les fonctions : lactone (47)(48)(50) et oxa (49).

Ce phénomène a été interprété par la formation d'un complexe entre une molécule de benzène et une molécule de soluté ; la molécule de benzène venant se placer parallèlement au plan de la fonction polaire considérée, le glissement observé étant attribué à l'anisotropie du noyau aromatique ; toutefois cette interprétation est actuellement discutée (32) (50-53).

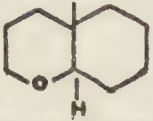
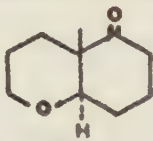
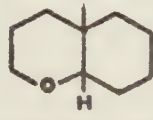
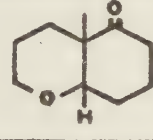
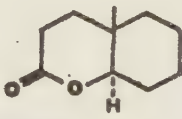
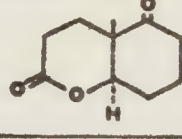
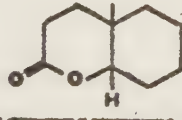
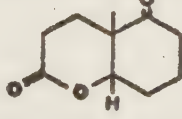
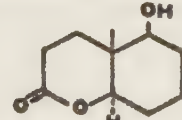
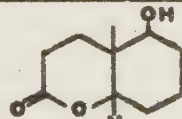
Dans le tableau I ont été portés les glissements chimiques dans le deutériochloroforme et dans le benzène des oxa-1 méthyl-10 décalines cis et trans substituées.

L'effet de solvant exercé par une fonction oxa sur un méthyle axial en β est donné par $\Delta_{C_6H_6}^{CDCl_3} = \delta_{CDCl_3} - \delta_{C_6H_6}$ de la méthyl-10 oxa-1 décaline trans Λ_1 , il est égal à 0,4 Hz ; le glissement d'effet de solvant sur un méthyle équatorial en β (par rapport au cycle Λ) est égal à 7 Hz, il est donné par $\Delta_{C_6H_6}^{CDCl_3}$ de la méthyl-10 décaline cis B_1 que l'on sait être dans une conformation "stéroïde".

Le déplacement d'effet de solvant induit par la fonction lactone dans la série cis (méthyle équatorial par rapport au cycle Λ) est de 24,5 Hz ; en série trans, cet effet est égal à 18 Hz ; on retrouve une valeur équivalente pour la lactone trans hydroxylée en 5 (17 Hz).

En série cis "non-stéroïde", le méthyle en 10 ayant la même orientation par rapport à la lactone que dans la série trans, (voir plus haut) on observe un déplacement de 16,5 Hz

Tableau 1

Glissements chimiques (Hz) des méthyles en 10						
	composé	conformation	δ_{CDCl_3}	$\delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$	$\Delta_{\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{C}_6\text{H}_6}$	$\Delta_2 - \Delta_1$
A ₁		trans	58	57,6	0,4	15,1
A ₂		trans	74,5	59	15,5	
B ₁		stéroïde	53,25	46	7,25	16
B ₂		stéroïde	66,25	43	23,25	
C ₁		trans	58	40	18	18
C ₂		trans	74	38	36	
D ₁		stéroïde	64,5	40	24,5	14,5
D ₂		stéroïde	77	38	39	
E		trans	57	40	17	
F		non stéroïde	71,5	55	16,5	

en accord avec les valeurs trouvées pour la série trans.

Il est possible enfin, de calculer l'effet de solvant dû à la fonction cétone en 5 en faisant la différence entre les $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CDCl}_3}$ des molécules comportant la fonction cétone (A_2, B_2, C_2, D_2) et les $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CDCl}_3}$ des molécules correspondantes non carbonylées, en 5 (A_1, B_1, C_1, D_1) ; nous trouvons des valeurs allant de 14,5 à 18 Hz, confirmant en particulier que dans tous les composés cis, le méthyle possède une orientation axiale par rapport au cycle B, donc que nous avons à faire à des conformations "stéroïde".

CONCLUSION

Le travail que nous venons d'exposer a permis d'obtenir un certain nombre de produits intermédiaires dans la synthèse de structures stéroïdes : le passage de la fonction cétone de certains intermédiaires à la fonction acétyl et de là à l'acétoxy diene est actuellement à l'étude dans ce même laboratoire.

Nous avons vu également que l'introduction dans les décalines substituées d'une fonction oxa en position 1 permettait par l'étude par R.M.N. du signal du proton angulaire en 9, d'établir avec précision la conformation de ces dérivés.

Il est possible, enfin, par l'examen du méthyle en 10 dans ces produits, de calculer un certain nombre de constantes de déplacement pouvant être utilisées dans des études conformationnelles.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- P. GENESTE et G. LAMATY , Bull. Soc. chim. , 1964 , 2439 .
- 2- W.S. JOHNSON , J. amer. chem. Soc. , 1953 , 75 , 1498 .
- 3- A.S. DREIDING , Chem. and Ind. , 1954 , 1419 .
- 4- W. KLYNE , Experientia , 1956 , 12 , 119 .
- 5- T.G. HALSALL et D.B. THOMAS , J. chem. Soc. , 1956 , 2431.
- 6- C. DJERASSI et D. MARSHALL , J. amer. chem. Soc., 1958 , 80 , 3986.
- 7- F. SONDHEIMER et S. WOLFE , Canad. J. chem. , 1959 , 37 , 1870 .
- 8- W.D. COTTERILL et M.J.T. ROBINSON , Tetrahedron, 1964, 20 , 777.
- 9- E.L. ELIEL , N.L. ALLINGER , S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON , Conformational analysis , Interscience publishers Inc. , NEW-YORK, 1965.
- 10- M. HANNACK , Conformational theory , Academic press , LONDON, 1965
- 11- W. MOFFIT , R.B. WOODWARD , A. MOSCOWITZ , W. KLYNE et C. DJERASSI
J. amer. chem. Soc. , 1961 , 83 , 4013 .
- 12- D.R. ELLIOT , M.J.T. ROBINSON et F.G. RIDDEL , Tetrahedron letters
1965 , 1693 .
- 13- K.L. WILLIAMSON et T.A. SPENCER , Tetrahedron letters, 1965 , 3267.
- 14- K.L. WILLIAMSON , L.R. SLOAN et T. HOWELL , J. org. chem. , 1966 ,
31, 436 .
- 15- J.T. EDWARD et J.M. FERLAND , Canad. J. chem., 1966 , 44 , 1317 .
- 16- W.G. DAUBEN , R.M. COATES , N.D. VIETMEYER , L.J. DURHAM et C.
DJERASSI , Experientia , 1965 , 21 , 565 .
- 17- M.H. DELTON et G.U. YUEN , J. org. chem. , 1968 , 33 , 2473 .
- 18- G. GATTI , A.L. SEGRE et C. MORANDI , J. chem. Soc. , 1967 , (B) ,
1203 .
- 19- H. BOOTH , Tetrahedron letters , 1965 , 411 .
- 20- E.L. ELIEL et M.C. KNOEBER , J. amer. chem. Soc. , 1968, 90, 3444.

- 21- P. GENESTE et G. LAMATY , Bull. Soc. chim. , 1966 , 4456 .
- 22- E.L. ELIEL et M.C. KNOEBER , J. amer. chem. Soc. , 1966 , 88 ,
5347.
- 23- E.L. ELIEL , E.W. DELLA et T.H. WILLIAMS , Tetrahedron letters,
1963 , 831.
- 24- H. BOOTH , N.C. FRANKLIN et G.C. GIDLEY , Tetrahedron , 1965 ,
21 , 1077 .
- 25- A. PAVIA , F. WINTERNITZ et R. WYLDE , Bull. Soc. chim.,1966,
2506 .
- 26- H. BODOT , D. DAN DICKO et Y. GOUNELLE , Bull. Soc. chim. ,
1967 , 870 .
- 27- J.N. SHOOLERY et M.T. ROGERS , J. amer. chem. Soc. , 1958 , 80 ,
5121 .
- 28- R.F. ZURCHER , Helv. chim. Acta. , 1961 , 44 , 1380 .
- 29- R.F. ZURCHER , Helv. chim. Acta , 1963 , 46 , 2054 .
- 30- M. FETIZON , M. GOLFIER et J.C. GRAMAIN , Bull. Soc. chim. ,
1968 , 275 .
- 31- G. VON MUTZENBECHER et A.D. CROSS , Stéroïde , 1965 , 5 , 429 .
- 32- P. LASZLO , "Solvent effects and Nuclear Magnetic Resonance " ,
dans : Progress in Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy , J.W.
EMSLEY , J. FEENEY et L.H. SUTCLIFFE , Pergamon press, OXFORD, 1967.
- 33- P. DUFEY , J. DELMAU et J.C. DUPLAN , Bull. Soc. chim. , 1967, 1336.
- 34- C. AGAMI et S. COMBRISSE , Bull. Soc. chim. , 1968 , 2138 .
- 35- J.P. MARSH Jr et L. GOODMAN , Tetrahedron letters , 1967 , 683 .
- 36- D.W. BOYKIN Jr , A.B. TURNER et R.E. LUTZ , Tetrahedron letters ,
1967 , 817 .
- 37- J. SEYDEN-PENNE , P. ARNAUD , J.L. PIERRE et M. PLAT , Tetrahedron
letters , 1967 , 3719 .

- 38- D.J. BARRACLOUGH , P.W. HICKMOTT et O. METH-COHN , Tetrahedron letters , 1967 , 4289 .
- 39- Y.L. CHOW et M.M. FESER , Chem. comm. , 1967 , 239 .
- 40- R.E. KLINCK , D.H. MARR et J.B. STOTHERS , Chem. comm., 1967, 409.
- 41- T. MATSUO , Canad J. chem. , 1967 , 45 , 1829 .
- 42- T. YONEZAWA , I. MORISHIMA et K. TAKEUCHI , Bull. chem. Soc. Jap. 1967 , 40 , 1807 .
- 43- Y. ICHIKAWA et T. MATSUO , Bull. chem. Soc. Jap., 1967, 40, 2030.
- 44- S. BIEN et U. MICHAEL , Chem. and Ind. , 1967 , 664 .
- 45- E. GLOTTER et D. LAVIE , J. chem. Soc. , 1967 , (C) , 2298 .
- 46- H. DURR , Ann. chem. , 1967 , 703 , 109 .
- 47- G. DI MAIO , P.A. TARDELLA et C. IAVARONE , Tetrahedron letters, 1966 , 2825 .
- 48- C.R. NARAYANAN et VENKATASUBRAMANIAN, Tetrahedron letters , 1966 , 5865 .
- 49- J.E. ANDERSON , Tetrahedron letters , 1965 , 4713 .
- 50- T. LEDAL , Tetrahedron letters , 1968 , 1683 .
- 51- P.C. CHERRY , W.R.T. COTTREL , G.D. MEAKINS et E.E. RICHARDS , J. chem. Soc. , 1967 , (C), 181 .
- 52- R.C. FORT Jr et T.R. LINDSTROM , Tetrahedron , 1967, 23 , 3227 .
- 53- J. RONAYNE et D.H. WILLIAMS , J. chem. Soc. , 1967 , (B), 540 .
- 54- R. VANEL , E.N.S.C.M., MONTPELLIER , Communication personnelle .
- 55- F. ROUESSAC , Thèse , CAEN .
-

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire et sont corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Beckman IR 4.

Les spectres de RMN ont été déterminés au moyen d'un appareil Varian A 60 (référence interne TMS) et les microanalyses ont été exécutées dans les services de microanalyses du C.N.R.S. à l'E.N.S.C.M.

L'appareil de chromatographie en phase vapeur utilisé est un Fractovap modèle C de Carlo Erba type ATC/f équipé d'un détecteur à thermistances. Les conditions expérimentales sont les suivantes : longueur de la colonne : 2,50 m, diamètre intérieur : 5 mm ; phase stationnaire : silicone E 301 à 25 % sur chromosorb P ; température de la chambre 240° ; gaz vecteur hydrogène sous pression d'entrée de 0,6 kg/cm² ; température de la colonne 225°.

Nous tenons à remercier les différents services pour leur aide précieuse.

Méthyl-2 (β -cyanoéthyl)-2 cyclohexanedione-1,3 2

A une solution de 1 g de soude dans 80 ml d'eau on ajoute 20 g de méthyl-2 cyclohexanedione-1,3 et 40 g d'acrylonitrile (redistillé sur quinhedrone) dans 50 ml de dioxanne. Le mélange est porté à reflux pendant 3 h, dilué avec 100 ml d'eau glacée et extrait au chloroforme qui est lavé ensuite avec une solution d'acide chlorhydrique à 10 p. cent puis à l'eau jusqu'à neutralité, séché sur sulfate de sodium et chassé. Le résidu, repris par un mélange d'éther-hexane laisse cristalliser un produit incolore.

F = 45-46° Rdt 21 g (74 p. cent).

Analyse $C_{10}H_{13}O_2N$ Calc. p. cent C : 67,02 ; H : 7,31 ; N : 7,82
Tr C : 66,95 ; H : 7,36 ; N : 7,78.

IR (KBr) C=O 1734, 1706 cm^{-1} C $\equiv$ N 2257 cm^{-1}

Mono D.N.P. F = 154-155° (alcool)

Analyse $C_{16}H_{17}O_5N_5$ Calc. p. cent : C : 53,48 ; H, 4,77 ;
N 19,49 ; Tr : C, 53,02 ; H, 4,89 ; N, 19,57

Méthyl-2 (β -cyanoéthyl)-2 cyclohexanediol-1,3 3.

30 g de méthyl-2 (β -cyanoéthyl)-2 cyclohexanedione-1,3 sont dissous dans 200 ml de méthanol anhydre, 7,5 g de borohydrure de sodium sont ajoutés par fractions avec agitation et à 0°. Après 12 h d'agitation à la température ambiante la solution est concentrée de moitié, étendue avec de l'eau glacée et, après neutralisation à l'acide acétique, extraite au chloroforme ; celui-ci est lavé au bicarbonate de sodium puis à l'eau jusqu'à neutralité, séché sur sulfate de sodium et

évaporé. Le produit apparaît sous la forme d'une huile très visqueuse. Rdt 27 g (90 p. cent) difficilement distillable.

Analyse $C_{10}H_{17}O_2N$ Calc. p. cent : C, 65,54 ; H, 9,35 ; N, 7,64 - Tr. : C, 64,66 ; H, 9,43 ; N, 7,32.

IR ($CHCl_3$) OH 3660, 3500 cm^{-1} $C\equiv N$ 2250 cm^{-1}

Diphénylurethane F = 213-214° (Benzène).

Analyse $C_{24}H_{27}O_4N_3$ Calc. p. cent : C, 68,39 ; H, 6,46 ; N, 9,97 - Tr. : C, 67,76 ; H, 6,29 ; N, 10,96.

L'acétylation par l'anhydride acétique dans la pyridine selon la technique classique donne un diacétate.

Analyse $C_{14}H_{21}O_4N$: Calc. p. cent : C, 62,90 ; H, 7,92 ; N, 5,24 - Tr. : C, 62,48 ; H, 7,85 ; N, 5,12.

Hydroxy-5 méthyl-10 oxa-1 décalone-2 (5-hydroxy 4a méthyl octahydrocoumarine) * 4.

4 g de méthyl-2 (β -cyanoéthyl)-2 cyclohexanediol-1,3 3 dissous dans 100 ml de dioxanne et 50 ml d'acide chlorhydrique sont agités à la température ambiante pendant 20 heures. La solution est concentrée sous vide, diluée avec une solution saturée de chlorure de sodium et extraite au chloroforme ; le solvant est lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium à l'eau, séché et chassé, laissant 3 g (Rdt 75 p. cent) d'une huile visqueuse que l'on distille Eb_{0,009} 110-120°. Analyse $C_{10}H_{16}O_3$ Calc. p. cent : C, 65,19 ; H, 8,75 ; - Tr. : C, 64,97 ; H, 8,92.

I.R. ($CHCl_3$) : OH 3650, 3472 cm^{-1} C=O lactone : 1740 cm^{-1}

* Nomenclature Chemical Abstracts.

Oxydation de 1'hydroxy-5 méthyl-10 oxa-1 décalone-2

Une solution de 2 g d'hydroxy-5 méthyl-10 oxa-1 décalone-2 dans 100 ml d'acétone est traitée goutte à goutte, avec agitation, par une solution préparée à partir de 21 g d'anhydride chromique, 18 ml de SO_4H_2 à 96 p. cent et 60 ml d'eau, jusqu'à apparition d'une coloration jaune orange caractérisant la fin de l'oxydation. Le mélange est agité encore pendant 20 ml puis jeté sur de la glace, extrait au chloroforme, celui-ci est lavé à l'eau jusqu'à neutralité et évaporé, on obtient 1,4 g d'un mélange de produits qui est chromatographié sur gel de silice. Deux produits sont séparés par élution avec un mélange benzène-acétate d'éthyle (75:25).

1°/ Méthyl-10 oxa-1 décalinedione-2,5 trans (4a-méthyl 5-oxa octahydrocoumarine trans) 5

Elué en premier il représente 30 p. cent environ du mélange F = 100-102 (éther-hexane)

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ Calc. p. cent : C, 65,91 ; H, 7,74 -

Tr : C, 65,97 ; H, 7,76.

I.R. (KBr) C=O lactone 1738 cm^{-1} C=O cétone 1708 cm^{-1} .

2°/ Méthyl-10 oxa-1 décalinedione-2,5 cis 6

Elué avec le même solvant : il constitue 70 p. cent du mélange F = 73-75° (éther-hexane).

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ Calc. p. cent : C, 65,91 ; H, 7,74 -

Tr. : C, 66,06 ; H, 7,71

IR (KBr) C=O lactone 1718 cm^{-1} C=O cétone 1708

(CHCl_3) C=O lactone 1742 cm^{-1} .

D.N.P. F = 136-138° (alcool)

Analyse $C_{16}H_{18}O_6N_4$ Calc. p. cent : C, 53,03 ; H, 5,01 ;
N, 15,40 - Tr. : C, 52,78 ; H, 4,88 ; N, 15,62.

Méthyl-2 (β -carboxyéthyl)-2 cyclohexanedione-1,3 7

Les lactones 5 et 6 traitées par un excès de mélange oxydant (quantité théorique + 20 p. cent) et agitées durant un temps plus important (2 h.) conduisant après un traitement identique à cet acide.

F = 99,5-100,5° (éther-hexane).

Analyse $C_{10}H_{14}O_4$ Calc. p. cent : C, 60,59 ; H, 7,12 -
Tr. : C, 60,50 ; H, 7,05.

I.R. (KBr) C=O acide et C=O cétone 1680 cm^{-1} - 1725 cm^{-1} .

Hydroxy-5 méthyl-10 oxa-1 décalone 2 trans (5 hydroxy 4a méthyl octahydrocoumarine trans) 8a.

120 mg de 5 sont dissous dans 30 ml d'éther anhydre, on ajoute 20 mg d'oxyde de platine et 20 mg de palladium sur charbon (5 p. cent) : le mélange est hydrogéné pendant 24 h à la pression atmosphérique. Après avoir filtré le catalyseur sur cellite, le solvant est concentré au tiers, l'addition goutte à goutte d'hexane permet de faire cristalliser 110 mg d'un produit qui fond à 73,5-75° (Rdt : 83 %).

Analyse $C_{10}H_{16}O_3$ Calc. p. cent : C, 65,19 ; H, 8,75 -
Tr. : C, 65,00 ; H, 8,59.

IR (KBr) C=O lactone 1715 cm^{-1} OH : 3557 cm^{-1} .

Phényluréthane 8c F = 145,5-146,5° (benzène)

Analyse $C_{17}H_{21}O_4N$ Calc. p. cent : C, 67,31 ; H, 6,98 ;
N, 4,62 - Tr. : C, 67,24 ; H, 6,92 ; N, 4,51.

L'acétylation par l'anhydride acétique dans la pyridine selon la technique classique donne l'acétate 8b qui cristallise dans un mélange d'éther hexane F = 110,5 - 111,5°.

Analyse $C_{12}H_{18}O_4$ Calc. p. cent : C, 63,70 ; H, 8,02 -
Tr. : C, 63,56 ; H, 8,01.

I.R. (KBr) $C=O$ 1728 cm^{-1} bandes à 1266-1232-1198-1061-1035-
1005 cm^{-1}

Oxydation de 8a : technique identique à celle utilisée pour oxyder le mélange d'alcools 4 elle permet d'isoler la lactone cétone de départ 5.

Hydroxy-5 méthyl-10 oxa-1 décalone 2 cis 9a.

- A - par hydrogénation catalytique de la lactone cétone 5.

500 mg de méthyl-10 oxa-1 décalinedione-2,5 sont dissous dans 50 ml d'éther anhydre ; 30 mg d'oxyde de platine sont ajoutés. Après agitation pendant 8 h, filtration du catalyseur concentration et addition d'hexane, on obtient un produit cristallisé.

Rdt 400 mg (80 p. cent) F = 97-98,5°.

Analyse $C_{10}H_{16}O_3$ Calc. p. cent : C, 65,19 ; H, 8,75 -
Tr. : C, 65,27 ; H, 8,66

IR (KBr) : OH : 3620, 3470 $C=O$ lactone 1700 cm^{-1} .

($CHCl_3$) : $C=O$ lactone 1735 cm^{-1} .

- B - par hydrogénation de l'acide 7 par le borohydrure de sodium.

1 g d'acide est mis en solution dans 30 ml de méthanol ; on ajoute par fractions 1g de borohydrure de sodium, à 0° avec agitation ; on laisse agiter ensuite une nuit à la température ambiante. Le lendemain on étend avec une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de sodium et évaporé ; le résidu, repris par l'éther cristallise par addition d'hexane. Rdt 850 mg (85 p. cent) $T_F = 97,5 - 98,5^\circ$ point de fusion mélangé avec le produit précédent $97,5 - 98,5^\circ$.

Analyse $C_{10}H_{16}O_3$ Calc. p. cent ; C, 65,19 ; H, 8,75 -
Tr. : C, 65,11 ; H, 8,63.

- C - par hydrogénation de la lactone cétone 6 avec le borohydrure de sodium.

200 mg de lactone sont hydrogénés selon la technique utilisée ci-dessus. La réaction est suivie par chromatographie en couche mince et est arrêtée lorsque a disparu la tache correspondant au produit de départ (2 h environ).

Après le traitement habituel, on obtient un produit cristallisé qui donne des spectres IR et RMN identiques à ceux des produits préparés par les méthodes A et B. $T_F = 96-97,5$.

Analyse $C_{10}H_{16}O_3$ Calc. p. cent : C, 65,19 ; H, 8,75 ;
Tr. C, 65,02 ; H, 8,59.

Phénylurethane. $T_F = 109-109,5^\circ$ (benzène).

Analyse $C_{17}H_{21}O_4N$ Calc. p. cent : C, 67,31 ; H, 6,98 ;
N, 4,62 - Tr. : C, 67,52 ; H, 7,04 ; N, 4,72.

L'oxydation de cet alcool redonne la lactone-cétone
cis 6 de départ.

Hydrogénation catalytique de l'acide dicétone 7.

1 g d'acide dissous dans 50 ml d'éther anhydre est
ajouté à 150 mg d'oxyde de platine préalablement réduit dans
30 ml d'éther ; la solution est agitée et hydrogénée à la
pression atmosphérique jusqu'à ce que la quantité d'hydrogène
correspondant à une mole ait été absorbée (48 h) ; on ajoute
goutte à goutte de l'hexane, quelques cristaux apparaissent,
il s'agit de la lactone cétone 6 ; les eaux mères révèlent
par chromatographie en couche mince, la présence en proportions
sensiblement égales de lactone cétone 6 et d'un acide alcool.
Le mélange, jeté dans la glace et extrait en milieu légèrement
acide donne les lactones cétones cis (90 p. cent) et trans
(10 p. cent).

hydrogénation catalytique de la méthyl-2 (β cyanoéthyl)-2
cyclohexanedione-1,3 2.

1 g de nitrile dicétone est réduit en présence
d'oxyde de platine dans les mêmes conditions que pour l'acide
correspondant 7 (voir ci-dessus). Après absorption de la
quantité d'hydrogène correspondant à une mole, le solvant est
chassé, le liquide restant est séparé en produits basiques
200 mg et produits neutres (500 mg) ces derniers sont chroma-
tographiés sur gel de silice : l'élution avec un mélange

benzène-acétate d'éthyle 80/20 permet d'isoler 450 mg
d'hydroxy-3 méthyl-2 (β cyanoéthyl)-2 cyclohexanone 10a.

Analyse : $C_{10}H_{15}O_2N$: Calc. p. cent : C, 66,27 ; H, 8,34 ;
N, 7,73 - Tr. : C, 66,11 ; H, 8,29 ; N, 7,79.

IR : ($CHCl_3$) : OH ; 3640-3527 CN : 2260 C=O : 1710 cm^{-1}

Acétate 10b : Analyse : $C_{12}H_{17}O_3N$: calc. p. cent : C, 64,55 ;
H, 7,68 ; N, 6,27 - Tr. : C, 64,36 ; H, 7,74 ; N, 6,35.

Hydrolyse acide de 10a : 300 mg d'hydroxy-3 méthyl-2 (β cyano
éthyl)-2 cyclohexanone sont dissous dans 25 ml de dioxanne :
20 ml d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutés et le
mélange est agité pendant 20 h. ; la solution est saturée
avec du $ClNa$, extraite au chloroforme. Le produit obtenu après
évaporation du solvant est un mélange de lactones cétones 5
et 6 dans les proportions respectives de 20 et 80 % environ.

Hydroxy-5 méthyl-10 oxa-1 décaline cis (5 hydroxy 4a méthyl
hexahydrochromane cis) * 11a

200 mg d'hydroxy-5 méthyl-10 oxa-1 décalone 2 cis 9a
sont dissous dans 30 ml d'acide acétique glacial ; on ajoute
0,6 ml d'acide perchlorique à 70 p. cent et 150 mg d'oxyde de
platine. Le mélange est agité sous hydrogène à la pression
atmosphérique pendant 1 h. Le catalyseur a été ensuite séparé
sur cellite, la solution jetée sur de la glace, neutralisée au
carbonate de sodium solide, saturée au chlorure de sodium, ex-
traite à l'éther ; l'éther est séché sur sulfate de sodium,
chassé ; on obtient un liquide qui est distillé. $Eb_{0,035}$ 80-85°.

* Nomenclature Chemical Abstract.

Analyse $C_{10}H_{18}O_2$ Calc. p. cent : C, 70,54 ; H, 10,66 -

Tr. : C, 69,88 ; H, 10,72.

IR ($CHCl_3$) OH 3484 cm^{-1} ; bandes à 1118-1087-1075-1029-948 cm^{-1} .

Acétoxy-5 méthyl-10 oxa-1 décaline cis 11b obtenu selon la technique classique (anhydride acétique-pyridine).

Analyse $C_{12}H_{20}O_3$ Calc. p. cent C, 67,89 ; H, 9,50 ; -

Tr. : C, 68,00 ; H, 9,65.

Oxa-1 méthyl-10 décalone 5 cis 13.

Par oxydation de l'éther alcool décalinique 11a

Selon la technique habituelle.

E_b $0,04\text{ nm}$ 100-105°.

Analyse $C_{10}H_{16}O_2$ Calc. p. cent : C, 71,39 ; H, 9,59 -

Tr. : C, 71,54 ; H, 9,71.

IR ($CHCl_3$) C=O 1700.

Acétoxy-5 méthyl-10 oxa-1 décaline trans 12b.

Obtenu par hydrogénation de la lactone acétate 8b

dans l'acide acétique en présence de ClO_4H

E_b $0,03$ 82-90°

Analyse $C_{12}H_{20}O_3$ Calc. p. cent : C, 67,89 ; H, 9,50 -

Tr. : C, 67,94 ; H, 9,58.

IR ($CHCl_3$) C=O 1728 cm^{-1} bandes à 1227-1118-1087-1025-972-
935 cm^{-1} .

Hydroxy-5 méthyl-10 oxa-1 décaline trans 12a

140 mg d'acétate 12b sont dissous dans 30 ml d'éthanol. On ajoute 10 ml de soude à 10 p. cent, on chauffe au bain marie pendant 15 mn, jette sur de la glace, neutralise avec une solution d'acide chlorhydrique à 10 p. cent, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche, chasse le solvant ; on obtient 85 mg (Rdt : 89 p. cent) d'un produit liquide Eb_{0,05} mm 87-93°

Analyse C₁₀H₁₈O₂ Calc. p. cent : C, 70,54 ; H, 10,66 -
Tr. : C, 69,91 ; H, 10,85.

IR (CHCl₃) ; OH 3600-3400 cm⁻¹ ; bandes à 1086-1025-979-938.

Oxa-1 méthyl-10 décalone 5 trans 14

Obtenu par oxydation chromique de 12a Eb_{0,045} mm 70-75°.

Analyse C₁₀H₁₆O₂ Calc. p. cent : C, 71,39 ; H, 9,59 -
Tr. C, 71,47 ; H, 9,82.

IR (CHCl₃) C=O 1695 cm⁻¹ C-O-C : 1083-1020-990-961 cm⁻¹

Oxa-1 méthyl-10 décalines cis et trans.

100 mg du mélange d'oxa-1 méthyl-10 décalones 15 préparé selon la technique de HOUSE (6) ont été hydrogénés dans 20 ml d'acide acétique (additionné de 0,4 ml d'acide perchlorique à 70 p. cent) en présence de 100 mg d'oxyde de platine, selon la technique de EDWARD et FERLAND (50) : le mélange obtenu est chromatographié sur gel de silice. Deux produits sont séparés :

1°/ 1'oxa-1 méthyl-10 décaline trans 17 : éluée au benzène pur
23 mg (25 p. cent du mélange).

Analyse $C_{10}H_{18}O$ Calc. p. cent : C, 77,86 ; H, 11,76 ; O,
10,37 - Tr. : C, 76,95 ; H, 11,84 ; O, 11,32.

IR ($CHCl_3$) bandes à 1097-1028-1022-995-968-960-920 cm^{-1} .

2°/ 1'oxa-1 méthyl-10 décaline cis 16 ; éluée également au
benzène 67 mg (75 p. cent du mélange)

Analyse $C_{10}H_{18}O$ Calc. p. cent : C, 77,86 ; H, 11,76 ;
O, 10,37 - Tr. : C, 77,08 ; H, 11,92 ; O, 11,24.

IR ($CHCl_3$) bandes à 1097-1036-1010-977-971-876 cm^{-1}

Méthyl-6 dioxo-1,4 spiro [4-5] décanone-7 18 (monodixolanne
de la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3 1.

On dissout 21 g (0,167 mole) de méthyl-2 cyclohexane
dione-1,3 et 11,5 g (0,185 mole) d'éthylène-glycol dans 400 ml
de benzène anhydre et ajoute quelques cristaux d'acide parato-
luènesulfonique. Le ballon est muni d'un séparateur de Dean-
Stark surmonté d'un réfrigérant à reflux. Le mélange est
chauffé à reflux pendant 20 h. Après avoir séparé la quantité
théorique d'eau (3,5 ml), la solution est plongée dans la
glace, 7 g de dicétone de départ sont séparés. Le benzène est
ensuite lavé avec une solution de bicarbonate à 10 %, à l'eau,
séché, chassé ; il reste 19 g d'un mélange qui est chromato-
graphié sur alumine : deux produits sont séparés : 10,7 g
de dicétal 19 élué avec un mélange éther de pétrole : 70
éther : 30 et 7,1 g de monocétal 18 élué avec un mélange
éther : 30 acétate d'éthyle : 70.

Dicétal 19 :

Analyse $C_{11}H_{18}O_4$ Calc. p. cent : C, 61,66 ; H, 8,47 -

Tr. : C, 61,51 ; H, 8,96.

IR ($CHCl_3$) : bandes à 1068-1030-945-927-900-843 cm^{-1}

Monocétal 18 :

Analyse $C_9H_{14}O_3$ Calc. p. cent : C, 63,60 ; H, 8,41 -

Tr. : C, 63,51 ; H, 8,29.

Semi carbazone : point de fusion 158-160°.

Analyse $C_{10}H_{18}O_3N_3$ Calc. p. cent : C, 52,85 ; H, 7,54 ;

N, 18,49 - Tr. : C, 51,90 ; H, 7,42 ; N, 18,82.

IR ($CHCl_3$) : C=O : 1724 : bandes à 1070-1030-947-926-898-845 cm^{-1} .

Réaction d'équilibration : 7 g de dicétone 1 et 10 g de son dicétal 19 sont dissout dans 150 ml de benzène anhydre : on ajoute quelques cristaux d'acide paratoluène sulfonique et on porte à reflux pendant 10 h : un traitement identique à celui que nous venons de décrire permet d'isoler 2,4 g de monocétal supplémentaires.

Réduction du monocétal 18 :

4 g de monocétal hydrogénés par le borohydrure de sodium dans le méthanol anhydre donnent 3,32 g de méthyl-6 hydroxy-7 dioxo-1,4 spiro[4.5] décane 20a.

Analyse $C_9H_{16}O_3$ Calc. p. cent : C, 62,76 ; H, 9,36 -

Tr. : C, 62,43 ; H, 9,21.

IR ($CHCl_3$) OH 3515 cm^{-1} bandes à 1080, 1067, 1031, 947, 917, 903, 842 cm^{-1} .

Acétate 20b

Analyse $C_{11}H_{18}O_4$ Calc. p. cent : C, 61,66 ; H, 8,47 -

Tr. : C, 61,37 ; H, 8,58.

Ether benzylique de l'alcool 20a.

On dissout 5 g d'alcool cétal 20a dans 150 ml de dioxanne contenant 19 g de KOH en poudre et 7,5 ml de chlorure de benzyle : après avoir porté 1/2 h à reflux la solution est concentrée sous vide, diluée avec de l'eau et extraite à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther, la distillation du liquide restant permet d'isoler 5,5 g d'éther benzylique 21. (Eb : $103-109^\circ/0,2\text{ mm}$) qui cristallise par refroidissement $F = 54-55^\circ$.

Analyse $C_{16}H_{22}O_3$ Calc. p. cent : C, 73,25 ; H, 8,45 -

Tr. : C, 73,23 ; H, 8,61.

IR (KBr) C_6H_5-C : $757, 703\text{ cm}^{-1}$; bandes à 1105-1068-1044, 953, 917, 895, 877 cm^{-1} .

Moments dipolaires

Les mesures ont été effectuées dans différents solvants à 20°C : pour les constantes diélectriques, à l'aide d'un dipolmètre W.T.W. type D.M. 01 : cellule de mesure D.F.L. 2 ; pour les indices de réfraction, à l'aide d'un refractomètre BAUSCH et LOMB.

Le moment dipolaire est calculé en utilisant la formule.

$$\mu^2 = \frac{27}{4} \frac{kT}{N} \frac{M}{d(\epsilon_0 + 2)} (a_\epsilon - a_n)$$

avec :

k : constante de Boltzmann : $1,381 \cdot 10^{-16}$

T : température absolue

N : $6,023 \cdot 10^{23}$

d : densité du solvant

ϵ_0 : constante diélectrique du solvant

M : masse moléculaire du soluté.

a_ϵ est la pente de la courbe $\epsilon = \epsilon_0 + a_\epsilon W_2$ dans laquelle ϵ est la constante diélectrique de la solution et W_2 la fraction molaire de soluté.

a_n est la pente de la courbe $n^2 = n_0^2 + a_n W_2$
n et n_0 étant les indices de réfraction de la solution et du solvant pur.

Moment dipolaire de la méthyl-2 (β cyanoéthyl)-2
cyclohexanedione-1,3.

Constantes diélectriques et indices de réfraction

Tétrachlorure de carbone

$W_2 \times 10^{+3}$	ϵ	n
0,000	2,2380	1,4630
1,779	2,2769	1,4625
3,061	2,3071	1,4617
4,578	2,3422	1,4610
6,130	2,3845	1,4603
8,220	2,4271	1,4593

$$a_{\epsilon} = 23,805$$

$$a_n = - 1,32$$

$$\mu = 4,68 \text{ D}$$

Benzène

$W_2 \times 10^{+3}$	ϵ	n
0,000	2,2825	1,5011
1,530	2,3029	1,5007
3,230	2,3277	1,5004
4,890	2,3514	1,5000
6,43	2,3722	1,49965
7,62	2,3885	1,4994

$$a_{\epsilon} = 14,57$$

$$a_n = -0,64$$

$$\mu = 4,97 \text{ D}$$

Dioxanne

$W_2 \cdot 10^{+3}$	ε	n
0,000	2,2091	1,4232
1,618	2,2363	1,4226
3,140	2,2630	1,4220
4,479	2,2855	1,4215
5,772	2,3070	1,4210
8,271	2,3525	1,4201

$$a_{\varepsilon} = 18,18$$

$$a_n = - 1,07$$

$$\mu = 5,23 \quad D$$

Acide méthyl-2 (β carboxyéthyl)-2 cyclohexanedione-1,3.

Dioxanne

$W_2 \cdot 10^{+3}$	ε	n
0,000	2,2091	1,4232
1,742	2,2241	1,4230
3,204	2,2366	1,4226
4,650	2,2557	1,4223
6,443	2,2829	1,4219
8,251	2,3260	1,4215

$$a_{\varepsilon} = 13,97$$

$$a_n = - 0,58$$

$$\mu = 4,83 \quad D$$

Table des matières.

PREMIERE PARTIE.

Synthèses à partir de la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3.

Chapitre I -	lactones décaliniques	1
Chapitre II-	Stéréochimie de la réduction de la méthyl-2 (β cyanoéthyl-2 cyclohexanedione-1,3 et de son acide	11
Chapitre III -	Ethers décaliniques	27
Chapitre IV -	Monodioxolanne de la méthyl-2 cyclohexane- dione-1,3	30
Chapitre V -	Essais de réaction de Wittig	33
Bibliographie		37

DEUXIEME PARTIE.

Etude par résonance magnétique nucléaire de la conformation de méthyl-10 oxa-1 décalines cis	41
Chapitre I - Signal du proton en 9	43
Chapitre II - Règles d'additivité de Zurcher	61
Chapitre III - Etudes d'effet de solvant	68
Conclusion	72
Bibliographie	73
PARTIE EXPERIMENTALE	76

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté des Sciences.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le
Le Doyen de la Faculté
des Sciences

